

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMUNDA KAROTİS ARTER
İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ B-MOD ULTRASONOGRAFİ'DE
OTOMATİK PROGRAM İLE ÖLÇÜMÜ**

Dr. Songül DEMİR
Uzmanlık Tezi

Danışman
Doç. Dr. Saime SHERMATOVA
Yrd. Doç. Dr. Ekrem KARAKAŞ

Şanlıurfa
2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMUNDA KAROTİS ARTER
İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ B-MOD ULTRASONOGRAFİ'DE
OTOMATİK PROGRAM İLE ÖLÇÜMÜ**

Dr. Songül DEMİR

Uzmanlık Tezi

Danışman

Doç. Dr. Saime SHERMATOVA

Yrd. Doç. Dr. Ekrem KARAKAŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 21.02.2012 tarih ve 12014 proje numarası ile desteklenmiştir.

Şanlıurfa

2013

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için gerekli ortam ve desteği sağlamaları, öğrenim hayatıma önemli katkıda bulunmaları nedeniyle başta Doç. Dr. Hasan ee, Yrd. Doç. Dr. Ekrem Karakaş olmak üzere, Doç. Dr. Saime Shermatova, Yrd. Doç. Dr. Fatma Nurefşan Boyacı, Dr. Ömer Karakaş, Doç. Dr. Sema Yıldız ve ayrıca dört yılın sevinç, hüzün ve yükümlülüklerini paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma; çalışma boyunca desteklerini esirgememeleri nedeniyle Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünden Yrd. Doç. Dr. zcan Kocatürk, asistan ve uyku laboratuvarı çalışanlarına; Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Zafer Hasan Ali Sak ve uyku laboratuvarı çalışanlarına; çalışmanın yürütülmesinde emekleri geçen radyoloji teknisyenlerine ve bölüm personelimize ve hayatımın her döneminde desteklerini aldığım sevgili aileme teőekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Songül Demir

İÇİNDEKİLER	sayfa no
Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Kısaltmalar Dizini	vii
Özet	1
Abstract	3
1-Giriş	
2-Genel Bilgiler	8
2.1. Uyku ve Solunum	8
2.2. obstrüktif uyku apnesi sendromu	8
2.2.1.Tarihçe	9
2.2.2. Epidemiyoloji	9
2.2.3. Fizyopatoloji	9
2.2.4. Tanı	10
2.2.5. OUAS' a eğilimi artıran faktörler	11
2.2.6. OUAS İle İlişkili Hastalıklar	13
2.2.7 Tedavi	13
2.2.8. OUAS Sonuçları	14
3-OUAS VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ	15
3.1. OUAS ve Ateroskleroz Risk Faktörleri	15
3.2. Karotid arter ateroskleroza	17
3.3. KİMK'ın ölçülmesi ve değerlendirilmesi	18
3.3.1. Karotis IMT artışı ile ilişkili hastalıklar	21
3.3.2. KİMK US ile ölçüm tekniği	22

3.3.3. KİMİK otomatik bilgisayar programı ile ölçümün önemi	24
4-Materyal ve Metod	27
4.1. Hasta Seçimi	27
4.2. Dışlanma kriterleri	28
4.3. Çekim tekniği ve verilerin analizi	28
4.4. İstatistiksel Analiz	28
5-Bulgular	29
6-Tartışma	37
6.1. Çalışma limitizasyonları	42
7-Sonuç	43
Kaynaklar	44

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa no**

Şekil 1	OUAS'ın AS ile sonuçlanan süreçte vasküler düzeydeki olumsuz etkileri	16
Şekil 2	İMK ölçümünün şematik görüntüsü	20
Şekil 3	Solda normal İMK olan karotis arter; sağda ise İMK artmış karotis arter	20
Şekil 4	Ön-yakın ve arka-uzak duvarın US görünümü	21
Şekil 5	Longitudinal plan US'de otomatik ölçüm programı ile KİMK değeri	25
Şekil 6	Longitudinal plan US'de aynı imajın manuel olarak KİMK değeri	25

TABLULAR DİZİNİ**Sayfa no**

Tablo 1	OUAS semptomları	10
Tablo 2	OUAS sınıflandırması	11
Tablo 3	OUAS'la ilişkili hastalıklar	13
Tablo 4	OUAS Sonuçları	14
Tablo 5	Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması	20
Tablo 6	Karotis intima-media kalınlığı ölçümü için öneriler	24
Tablo 7	OUAS ve kontrol gruplarının demografik bilgileri ve AS risk faktörleri	29
Tablo 8	Kontrol ve OUAS subgruplarının demografik bilgileri ve AS risk faktörleri	30
Tablo 9	Cinsiyet açısından kontrol grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 10	Cinsiyet açısından OUAS grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 11	Ateroskleroz risk faktörleri açısından kontrol grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 12	Ateroskleroz risk faktörleri açısından OUAS grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	33

Tablo 13	Kontrol ve OUAS gruplarında her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 14	Kontrol grubu ile OUAS subgruplarının İMK değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 15	Kontrol grubu ve subgrupların İMK ve BKİ değerleri açısından karşılaştırılması	35
Tablo 16	Yaşa göre OUAS grubu BMİ, ateroskleroz risk faktörleri ile AKA İMK değerlerinin korelasyonu	35
Tablo 17:	Ateroskleroz risk faktörlerine göre OUAS grubu AKA İMK değerlerin cinsiyet ile korelasyonu	36
Tablo 18:	Yaşa göre AKA İMK değerlerinin regresyonu	36
Tablo 19:	BMİ'ye göre AKA İMK değerlerinin regresyonu	36

Kısaltmalar:

US: ultrasonografi

RDUS: renkli doppler ultrasonografi

OUAS: obstrüktif uyku apnesi sendromu

AHI: apne-hipopne İndeksi

AS: ateroskleroz

BKI: vücut- kitle indeksi

İMK: intima media kalınlığı

KAH: koroner arter hastalığı

KVH: kardiovasküler hastalık

KİMK: karotis arter intima media kalınlığı

İKA: İnternal karotis arter

ECA: eksternal karotis arter

AKA: ana karotis arter

HT: hipertansiyon

MI: myokard enfarktüsü

DM: diabetüs mellitus

ÜSY: üst solunum yolu

CPAP : sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous positive airway pressure)

ÖZET

OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMUNDA KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ B-MOD ULTRASONOGRAFİ'DE OTOMATİK PROGRAM İLE ÖLÇÜMÜ

Dr. Songül DEMİR

Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp ritim ve iletim bozuklukları, kalp yetmezliği gibi artmış kardiovasküler morbidite ve mortalitesi ile strok gibi ciddi sistemik hastalıklara neden olan, yaygın görülen, fakat gözden kaçabilen bir hastalıktır. Son yıllarda OUAS'ın kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Birçok deneysel ve kesitsel çalışmada, artan karotis intima media kalınlığı (KİMK) yaygın aterosklozozun geçerli bir endeksi ve erken-güvenilir markırı olarak gösterilmiştir.

Aterosklerotik süreci asemptomatik dönemde tespit eden yöntemlerden olan İMK ölçümü, erken dönem yaygın aterosklozozu gösteren bir tekniktir. Bu test damar yaşını belirleyen testtir. Non invaziv, kolay, maliyeti düşük ve tekrarlanabilir olması nedeniyle daha sık olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışma, OUAS'ın karotis arterler üzerine olan etkilerini doğrudan gözlemek ve subklinik aterosklozozun göstergesi olan KİMK'nın B-Mod yüksek rezolüsyonlu US'de otomatik program ile ölçümü için planlandı.

Çalışmaya Harran Üniveristesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Nöroloji bölümlerinin uyku laboratuvarında polisomnografi yapılarak teşhis konulan ve tedavi görmemiş 40 OUAS hastası (14 kadın, 26 erkek, yaş ortalaması 49,58±11,12 yıl) ile 40 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Hastalar apne-hipopne indekslerine (AHI) göre iki subgruba ayrıldı (Hafif-orta OUAS sub grubu ve ağır OUAS sub grubu). Yüksek rezolüsyonlu USG cihazının otomatik programı ile her iki karotis arter intima media kalınlığı ölçüldü. Her iki AKA maksimum ve ortalama değerleri kaydedildi. Her iki AKA maksimum ve ortalama değerlerinin ortalama değerleri hesaplandı.

Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sadece sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri kontrol grubundan yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $P = 0,014$, $P < 0,001$). Kontrol ile hasta subgrupları karşılaştırıldığında ise şiddetli OUAS sub grubunda sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sol AKA maksimum İMK değeri, sağ AKA ortalama İMK ve sağ-sol AKA maksimum ve ortalama İMK değerlerinin ortalama değerleri kontrol grubundan yüksekti ve anlamlı istatistiksel farklılık bulundu (sırasıyla $P = 0,002$, $P = 0.023$, $P < 0,001$, $P = 0,006$, $P = 0,007$). Şiddetli OUAS sub grubu ile hafif-orta OUAS sub grubu karşılaştırıldığında sadece sağ-sol ortalama maksimum İMK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P=0,016$).

Sonuç olarak, çalışmamız OUAS'ın ateroskleroz için bir risk faktörü olduğunu destekledi. KİMK ölçümü için, kısa, pratik, basit, ölçüm kalitesini yükselten objektif bir yöntem olarak otomatik ölçüm yöntemi kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: ateroskleroz, OUAS, otomatik ultrasonografik ölçüm, karotis İMK

ABSTRACT

MEASUREMENT OF CAROTID ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME, BY B-MODE ULTRASOUND WITH AUTO SOFTWARE.

Songul Demir, MD

Expertise Thesis, Department of Radiology

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common but underdiagnosed disease that causes increased cardiovascular morbidity and mortality, including arterial hypertension, coronary heart disease, heart rhythm and conduction disorders, heart failure, and stroke. Increasing of evidence in recent years, indicate that OSAS can lead to atherosclerosis independently from the factors of cardiovascular risks. Several experimental and cross-sectional study indicate that increased intima-media thickness (IMT) is a valid index and early- reliable marker of generalized atherosclerosis.

IMT measurement, which is determine atherosclerotic process in asymptomatic period. This test determines the age of the vessel. It has been used more commonly, because of its non-invasive, easy, repeatability, and low-cost.

This study was planned to observe the direct effects of OSAS on carotid arteries and to measure IMT, which is indicator of subclinic atherosclerosis, with automatic software in B-Mode sonography.

In the sleep laboratory of the Chest Diseases and Neurology departments of Faculty of Medicine Harran University, OSAS diagnosed and untreated 40 patients (14 female, 26 male, mean age 49.58 ± 11.12 years) , 40 healthy volunteers, totaly 80 people were included to the study. Patients were classified into two subgroups according to the apnea-hypopnea index (AHI). Mild- moderate OSAS subgroup (AHI = 5-30) and severe OSAS (AHI= up to 30) subgroup. Both carotid arteries IMT has been measured by automatic software in B-Mode sonography. Both right common carotid artery (RCCA) and left common carotid artery's (LCCA) maximum and mean values have been recorded. Also average values of both right and left CCA's maximum values (meanmax RL) and

average values of the average values of IMT of both right and left CCA's values (meanmean RL) have been calculated.

In comparison patient group with control group, only the RCCA maximum and mean IMT values was higher than the control group's values was significantly statistic differences have been determined (respectively, $P = 0,014$, $P < 0,001$). When comparing control and **patients** with severe OSAS subgroups, RCCA maximum and mean IMT values, LCCA maximum IMT values, meanmax RL, meanmean RL IMT's values was higher than the control groups values and significantly statistic differences has been observed (respectively $P = 0,002$, $P = 0.023$, $P < 0,001$, $P = 0,006$, $P = 0,007$). In comparison severe OSAS subgroup with mild-modarete OSAS subgroup, significantly difference has been sitatistically determined only on the values of meanmax RL of IMT ($P=0,016$).

In conclusion, our study supports that OSAS is a risk factor for atherosclerosis. Automated measurement can be used for the measurement of carotid intima-media thickness as a method, which is short, practical simple, and objective.

Key Words: atherosclerosis, OSAS, automatic ultrasonographic measurement, carotid IMT

1-GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), arteriyel hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kalp ritim ve iletim bozuklukları, kalp yetmezliği (KY) gibi artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalitesi ile strok gibi ciddi sistemik hastalıklara neden olan, yaygın görülen, fakat gözden kaçabilen bir hastalıktır (1). Solumunla ilgili uyku bozuklukları içinde incelenen ve vücuttaki birçok sistemi ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. OUAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmalarına bağlı olarak, hava akımının azalması yada solunumun durmasıyla karakterize ve sıklıkla oksijen saturasyonunda azalmayla birlikte görülen bir sendromdur (2-3).

Erkeklerde %1-5 kadınlarda %1.2-2.5 olmak üzere oldukça sık görülmekte (4). Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalarda, OUAS prevalansı %1.8 olarak bildirildi (5). Bu rakamlar hastalığın en az astım bronşiale ve diabetes mellitus kadar yaygın olduğunu göstermektedir. Ancak OUAS'ın ne denli ciddi sonuçları olduğu toplum içinde fazla bilinmemekte ve hastaların çoğu hastalığı farketmedikleri ya da önemsemedikleri için genellikle hekime gitmemektedir. OUAS prevalansı HT için %50, KY için %30, inme için % 60 olarak saptandı (6). Sinsi ilerleyen ve ciddi sistemik komplikasyonlara yol açan hastalığın erken teşhisi ve tedavisi önem taşımaktadır.

Son yıllarda OUAS'ın geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza (AS) yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. OUAS'ta oluşan hipoksi ve sistemik enflamasyonun ateroskleroz oluşumunda risk faktörü olduğu saptandı (72-74).

Tüm dünyada en sık ölüm nedeni AS kaynaklı kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dır (7). Beyin kan akımını sağlayan karotid arterler de bu aterosklerotik değişikliklerden etkilenmektedir. İnme, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ve en sık görülen nörolojik hastalıktır. Tüm dünya toplumlarında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedeni ve birinci sakatlık nedenidir (8). Akut iskemik inmelerin büyük çoğunluğu aterosklerotik nedenlidir (9).

Ayrıca OUAS ile AS ilişkisi için yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara, HT gibi pek çok risk faktörü ortaktır ve eş zamanlı bulunur. Majör risk faktörleriyle AS'ın varlığı ve ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen, bu risk faktörlerine sahip önemli bir populasyonun klinik açıdan

asemptomatik olması, aterosklerotik hastalıklar açısından risk sınıflamasının yapılmasında ve subklinik aterosklerozun tespitinde zorluklar oluşturmaktadır (10).

Toplumun genelinde AS risk faktörlerini (HT, hiperkolesterolemi, sigara vb.) kontrol altına almaya yönelik sayısız primer koruma çalışması yapılmıştır. Tüm toplumu kapsayan primer koruma yaklaşımının çok pahalı ve sonuçları da yetersizdir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların % 80'i aşık bir hastalığı olmayan görünüşte sağlıklı bireylerde ortaya çıkmakta. Bu bireylerde primer korumanın mevcut risk durumuna göre yoğunlaştırılması en akılcı ve etkili yaklaşım gibi görülmektedir. Günümüzde KVH gelişimi açısından orta-yüksek riskli bireylere primer koruma önerilmekle birlikte, bu hasta grubunun tanımlanmasında kullanılacak ideal bir yöntem henüz bulunabilmiş değildir. Bu nedenle orta-yüksek riskli bireylerin saptanmasında geleneksel risk sınıflamalarının kısıtlılıklarını aşabilecek, asemptomatik kişilerde aterosklerozu subklinik dönemde saptayabilecek noninvaziv yöntemler üzerine yoğunlaşmıştır.

US ile KIMK ölçüm testi bu yöntemlerden biridir. KIMK ölçüm testi aterosklerotik vasküler hastalıkların en erken evresinin tespitinde kullanılmaktadır. Hem endotel disfonksiyonunu, hem de erken dönem yaygın aterosklerozu gösterir (11). Yüzeyel büyük arterlerden (femoral, karotid, brakial) ultrasonografik yöntemlerle İMK ölçümünün önemli avantajları mevcuttur (12):

1-noninvazivdir.

2-tekrarlayarak kullanılabilir, hastanın kısa veya uzun vadeli sağlık durumunu tehlikeye atmaz.

3-hasta muayenesi için pratik ve konforludur.

4-diğer metodlar ile karşılaştırıldığında maliyeti daha ucuzdur.

5-ve radyasyon içermez.

Ancak İMK'nın US'de manuel ölçümü yanlış pozitif sonuçlara ya da yanlış yüksek evre AS teşhisine yol açarak; hastayı gereksiz tıbbi testlere, psişik bozukluklara ve ekonomik kayba uğratabilmekte. Bu konuda yapılan çalışmalar otomatik program ile ölçümün daha objektif sonuçlar

vermesi nedeniyle otomatik ölçüm önerilmektedir. Ayrıca otomatik ölçüm daha pratik, daha kolaydır. Ve tekrarlayan ölçümlerde hata payı azdır.

Bu çalışmanın amacı, OUAS ile ateroskleroz ilişkisini araştırmak ve ateroskleroza subklinik evrede yakalayabilen B-Mod US otomatik programının etkinliğini göstererek, prematür aterosklerozun tespitinde en doğru non-invaziv yaklaşıma katkıda bulunmaktır. Literatürde bu konuda önemli çalışmalar ve uygulama mevcut iken , ülkemizdeki çalışmalar sınırlıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku ve Solunum

Uyku, solunumun kontrolü üzerine etki eder ve solunumda önemli değişikliklere yol açar. Uyku aracılı değişiklikler normal insanlarda ventilasyon ve gaz değişimi üzerine küçük bir etki yaparken, solunum sistemi hastalığı olanlarda belirgin değişikliklere yol açabilirler (13).

Solunum, uyanıklık ve uykuda istemli ve otonomik sistemler olmak üzere iki bağımsız sistem tarafından kontrol edilir. Uyanıklık sırasında her iki sistem de çalışır. Uyanıklık sırasında postural motor nöronların tonik eksitator dürtüsü ile istirahat postural kas tonusu sağlanır. Uyku sırasındaki solunum ise tamamen medulladaki solunum kontrol merkezinin otonomik ritmine bağlıdır. Uykuda akciğer ventilasyonu azalır, bunun başlıca nedeni tidal volüm azalmasıdır. Tidal volüm ve solunum hızı non REM dönemde stabil, REM döneminde ise düzensizdir (13). Özellikle REM uykusunda solunum merkezinin kimyasal, mekanik ve kortikal uyarılara duyarlılığı azalır. Uykuda özellikle REM döneminde arteriyel hipoksemi ya da hiperkapniye olan ventilasyon yanıtı azalır. Bu fizyolojik değişiklikler normal insanda herhangi bir klinik öneme sahip değildir. Bir gaz alış verişi bozukluğu yaratmaz, ancak solunum yetmezliği içinde bulunan hastalarda çok belirgin hipoksemiye neden olabilir (14). Hava yolu direncine etkisi ise; sirkadiyan etki ile normal insanlarda hava yolu çapında %8 daralma oluşabilir, bu durum solunum sistemi hastalığı olanlarda daha belirgin olabilmektedir (14). Uyku sırasında alveoler ventilasyonda azalma sonucu parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) 4-6 mmHg kadar yükselir, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) 4-8 mmHg ve arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) %1-2 azalır (15).

2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMU

2.2.1.Tarihçe

Obstrüktif uyku apnesinin ilk tanımı, 19. yy da obezite ve aşırı gündüz uykululuk hali ile şekillenen klinik vaka bildirimlerine kadar uzanmaktadır (16). Bu vakalar, ilk kez 1835 yılında yayınlanan "Pickwick" yazılarına benzerlikleri ile dikkati çekmiş ve "Pickwickian sendromu" adını aldı (17). Pickwickian özelliklerinin ilk fizyolojik kaydı ise 1960'larda Gerardy ve arkadaşları tarafından yapıldı (18), daha sonra Gastaut ve arkadaşları tarafından "üst havayolunun tıkanması"

olarak açıklandı ve böylece “obstrüktif apne” ilk kez tanımlandı (19). Daha sonraları Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’ndeki pek çok araştırmacı 1972 yılında bir araya gelerek “Hipersomni ve Periyodik Solunum” başlıklı toplantıyı düzenleyerek Uyku Tıbbı konusundaki araştırmaların temelini attılar. OUAS, klinik bulguları ilk kez 1956 yılında ortaya konulmuş nispeten yeni tanınan bir hastalıktır (20).

Türkiye’de apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış tarafından yapıldı (21).

2.2.2. Epidemiyoloji

OUAS, uyku sırasında hava akımının tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden oldukça sık rastlanan bir tablodur. Günümüzde OUAS’nun prevalansı erişkin popülasyonda; kadında % 1.2–2.5 ve erkekte % 1–5 olarak kabul edilmektedir (4). Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalarda, OUAS prevalansı %1.8 olarak bildirildi (5).

2.2.3. Fizyopatoloji

OUAS’lı hastalarda üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez.

ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intralüminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb. birçok faktörlerden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması halen tam olarak anlaşılabilen bu karmaşık tablonun patogenezi ilişkin birleşik teori oluşturuldu. Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında en önemlisi; ya küçük lümeni, ya da artmış ekstralüminal basınç nedeni ile kollabe olmaya eğilimli farinkstir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor outputun azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta faringeal tonusta azalmaya neden olur. Pozitif ekstralüminal ve negatif intralüminal basınçların oluşturduğu bu kollabe edici transmural basınç faringeal daralmaya neden olur. Faringeal hava yolunda daralma faringeal kompliyansa ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intralüminal basınçta azalma daralmayı daha da artırır ve sonuçta

tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon olunca mukozal adheziv güçler ve yer çekimi, apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hipoventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar.

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasında etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük faringeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca olayın ÜSY’da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (22).

2.2.4. Tanı

Öncelikle hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir. OUAS’ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. OUAS’da en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo 1’de belirtildi (23). OUAS’da altın standart tanı yöntemi polisomnografik incelemedir. OUAS şiddeti apne hipopne indeksi (AHI) değeri ile ifade edilir (Tablo-2).

Tablo 1 : OUAS semptomları

<p>Majör semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Horlama• Tanıklı apne• Gündüz aşırı uyku hali
<p>Nöropsikiyatrik semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Uyanınca baş ağrısı• Yetersiz ve bölünmüş uyku• İnsomni• Karar verme yeteneğinde azalma• Hafıza zayıflaması, unutkanlık• Karakter ve kişilik değişiklikleri• Çevreye uyum güçlüğü• Depresyon, anksiyete, psikoz• Uykuda anormal motor aktivite
<p>Kardiyopulmoner semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Uykuda boğulma hissi• Atipik göğüs ağrısı• Nokturnal aritmiler
<p>Diğer semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Ağız kuruluğu• Gece terlemesi• Nokturnal öksürük• Noktüri, enüresis• Libido azalması, empotans• İşitme kaybı, gastroözefagial reflü

Tablo 2: OUAS sınıflandırması

	AHI
Normal	< 5
Hafif	5–15
Orta	15–30
Ağır	> 30

2.2.5. OUAS' a eğilimi artıran faktörler

I. Yaş:

Bu sendromda iki farklı yaş grubunda insidans artmaktadır. İlki, tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerine bağlı olarak çocukluk çağı, diğeri de 45–65 yaşları arasındadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, BKİ değişimlerinden bağımsız olarak, OUAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterildi (24).

II. Cinsiyet:

Genel popülasyonda OUAS'lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptandı (4). Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir (25). OUAS prevalansı, kadınlarda menopozdan sonra artmakta, bu da OUAS'da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir.

Erkeklerde üst hava yolunun mekanik özellikleri, kadınlarınkı ile karşılaştırıldığında, bazı farklılıklar göze çarpmaktadır (26). Whittle ve ark. Magnetik rezonans görüntüleme kullanarak, boyun yumuşak doku hacmi ve yağ dağılımı açısından yaş, BKİ ve Epworth uykululuk skalası sonuçları eşleştirip, 10 normal kiloda erkek ve kadın olguyu karşılaştırarak total boyun yumuşak doku hacmi ile farengial yağ dokusu kitlesinin erkekte daha fazla olduğunu gösterdiler (27).

III. Genetik Özellikler:

OUAS'nun hem semptom hem de laboratuvar bulguları, hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir (28).

IV-Obezite:

OUAS için obezite önemli bir risk faktörüdür. Dünya Sağlık Örgütü 1997'de, BKİ:26-30kg/m² olan erişkinleri "kilolu", BKİ>30kg/m² olanları ise "obez" olarak tanımlamıştır (14). Obezitenin ÜSY'ne daraltarak, kollapsa neden olması konusunda, çeşitli potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez OUAS'lı olgular, daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahiptir (29). Ayrıca, obez OUAS'lı hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir (30). Bu nedenle, santral obezite ile OUAS birlikteliği, anormal üst hava yolu kas fonksiyonu ile ilişkilendirilebilir. OUAS'lı hastalarda, kilo kaybından önceki ve sonraki çalışmalar, üst hava yolunda yapısal değişimlerden çok fonksiyonel değişimler olduğunu göstermektedir (31).

Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmaların çoğu obezitenin, OUAS riskini arttırdığını göstermektedir. Boyun çevresi ve bel/kalça oranının OUAS riski için önemli belirleyiciler olduğu öne sürülmüş, fakat bu bazı çalışmaların bulguları ile desteklenmedi (32).

V. Üst Hava Yolu Anatomisi:

Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Retrognati veya mikrognati gibi kraniofasial anomaliler ve nazal septum deviyasyonu üst hava yolu geçişini daraltarak, uyku apnesine eğilim yaratır (33,34).

Obstrüksiyonun bir başka potansiyel nedeni de, yağ depolanması veya büyük tonsillere bağlı olarak üst solunum yolunda yumuşak doku kitlesinin normalden fazla olmasıdır (35,36). Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dil kökünün üst solunum yolunu tıkanmasına yol açarak uyku apnesinin şiddetini artırabilir. Akromegali ve hipotiroidizm gibi hastalıklar da üst hava yolu pasajını daraltarak uyku apne hipopne sendromuna yol açabilir (37,38).

VI. Alkol ve Sigara:

Issa ve ark. yaptığı bir çalışmada, alkolün, farenksin dilatatör kas aktivitesini bozduğu ve apnelere cevabını azalttığı için, OUAS'ın şiddetini arttırdığı gösterdi (39). Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama prevalansını arttırmaktadır (4).

2.2.6. OUAS İle İlişkili Hastalıklar

OUAS ile pek çok klinik tablo arasında bir ilişki gösterilmiştir. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur. Bu klinik durumlar Tablo 3'de görülmektedir (23).

Tablo 3: OUAS'la ilişkili hastalıklar

ÜSY patolojileri
Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larenks hastalıkları
Akciğer hastalıkları
Obstrüktif (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astma) ve restriktif akciğer hastalıkları
Endokrin hastalıklar
Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite
Kardiyovasküler hastalıklar
Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
Gastrointestinal sistem hastalıkları
Gastroözefageal reflü
Kollajen doku hastalıkları
Sistemik lupus eritromatozus, romatoid artrit, CREST sendromu
Nörolojik hastalıklar
Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, Miyastenia gravis
Psikiyatrik hastalıklar
Depresyon, psikoz

2.2.7 Tedavi

Birçok çalışmada, klinik OUAS'ın tedavisi konusunda çeşitli alternatifler tartışıldı (40,41). Bu tedavi alternatifleri arasında; zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt, nazal CPAP ve cerrahi tedavi (uvulo palato farengoplasti (UPPP) trakeostomi, maksillofasiyal cerrahi) yer almaktadır (42,43).

OUAS'lu hastalarda zayıflama ile AHİ'de azalma ve uyku kalitesinde düzelmeye görülür. Üstelik sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle hafif pozisyona bağımlı OUAS'lılarda, uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görülmüştür (42).

Bugüne dek, OUAS'ın tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur. Pozitif hava yolu basıncı son iki dekadır uyku apnesinin seçkin tedavisidir. Bazı araştırmacılar CPAP'ın akciğer volümünde artışa yol açtığını bununla üst hava yolunu stabilize edici etkisini arttırdığına dikkat çektiler (43). AHİ 5'in üzerinde olan tüm semptomatik uyu apne hastalarına CPAP önerilmekle

birlikte (44), Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi AHİ 20'nin üzerinde olan tüm hastaların ya da AHİ 10'un üzerinde olan semptomatik hastalarda CPAP kullanımını önermektedir (45). Pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinin etki mekanizmasına dair en çok kabul gören teori pozitif basıncın bir tür stent gibi üst hava yolu kollapsını engellediği ve açıklığı devam ettirerek apneleri önlediği yönündeki görüştür. Bu teori ilk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşlarının makalesiyle ortaya atıldı (46).

OUAS öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkiler (47,48). CPAP kullanımından sonra bu tür bilişsel işlevler düzelir (49). Hipertansif uyku apne hastalarında CPAP kullanımını hem nokturnal hem de gün içi kan basıncını düşürür (50). CPAP'ın OUAS'da kardiovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nasıl bertaraf ettiğine dair mekanizma açık değildir. Ancak sempatik tonusu azaltıcı etkisinin en önemli role sahip olduğu yönündeki bilgi çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (51,52). Uzun süreli CPAP tedavisi OUAS'da diurnal sempatik tonusu anlamlı ölçüde azaltır (53,54).

2.2.8. OUAS Sonuçları

OUAS'ın neden olduğu sistemik patolojik durumlar tablo 4'te verildi.

Tablo 4 :OUAS Sonuçları

1. Kardiyovasküler sonuçları
Sistemik hipertansiyon, İskemik kalp hastalığı, Sol kalp yetmezliği, Pulmoner hipertansiyon, Sağ kalp yetmezliği, Kardiyak aritmiler, Ani ölüm
2. Pulmoner sonuçları
Overlap sendromu, Bronşiyal hiperreaktivite
3. Nörolojik sonuçları
Serebrovasküler hastalık, Gündüz aşırı uyku hali, Sabah baş ağrısı, Nokturnal epilepsi, Huzursuz ve yetersiz uyku
4. Psikiyatrik sonuçları
Bilişsel bozukluk, Anksiyete, Depresyon
5. Endokrin sonuçları
Libido azalması, empotans,metabolik sendrom
6. Nefrolojik sonuçları
Noktüri, Proteinüri, Nokturnal enürezis
7. Gastrointestinal sonuçları
Gastroözefageal reflü
8. Hematolojik sonuçları
Sekonder polisitemi
9. Sosyoekonomik sonuçları
Trafik ve iş kazaları, Ekonomik kayıplar, İş kaybı, Evlilik sorunları, Yaşam kalitesinin azalması
10. Mortalite
11. Diğer
İşitme kaybı, glokom

3-OUAS VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Ateroskleroz erken çocukluk döneminden itibaren başlayan, multifaktöriyel ve progressif bir süreçtir. Sadece koroner arterlerle sınırlı olmayan yaygın ve sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar tüm dünyada ve ülkemizde en önde gelen ölüm nedenidir (7,10).

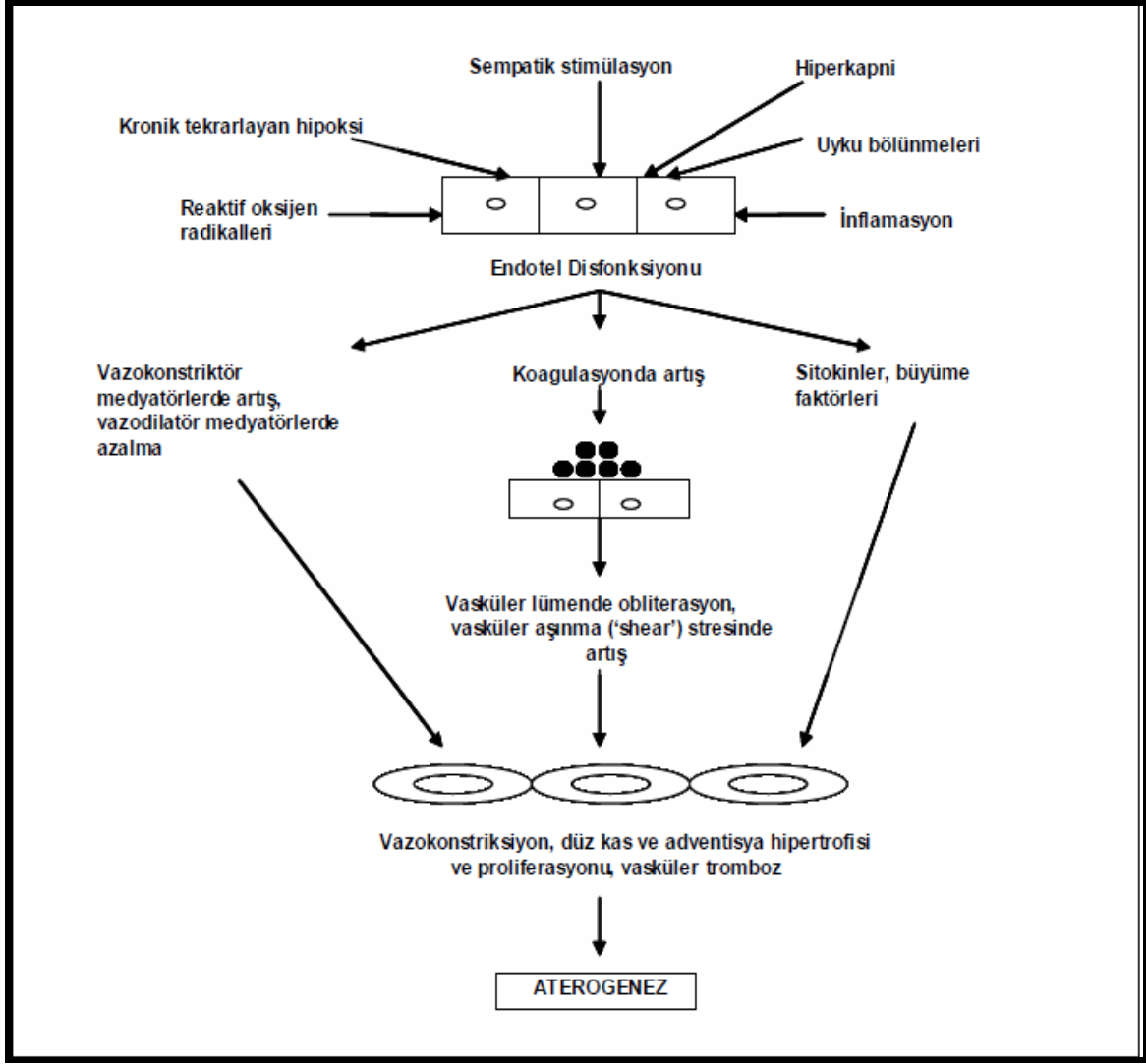
3.1. OUAS ve Ateroskleroz Risk Faktörleri

OUAS olan hastaların çoğunda eş zamanlı olarak sistemik HT, santral obezite ve insulin direncini de kapsayan metabolik sendrom özellikleri bulunmaktadır (55,56). Atmış beş yaş altı OUAS hastalarında AHİ'nin; BKİ, bel/kalça oranı, HT, diyabet varlığı ve serum trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde, serum HDL düzeyleri ile ise negatif yönde ilişkili olduğu gösterildi (57). OUAS ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiden büyük ölçüde obezitenin sorumlu olduğu öngörülmekte (58).

CPAP tedavisi alan OUAS'ı olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada Brooks ve ark., vücut ağırlığı ve ilaç tedavisinde değişiklik olmadan insulin direncinde düzelme olduğunu bildirdiler (59). OUAS ile insulin direnci artışı arasındaki ilişkiden sorumlu olabilecek potansiyel bir mekanizma OUAS hastalarında gözlenen kronik sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi olabilir (60).

OUAS ile AS ilişkisi için obesite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, sigara gibi pek çok risk faktörü ortakdır. OUAS 'ın kalıcı arteriyel hipertansiyona yol açtığı konusunda genel bir uzlaşma vardır ve bunun da ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu açıktır. Ayrıca, OUAS 'da serum CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde artış olduğu ve bunların da her birinin AS için risk faktörü olduğu bilinmektedir (61). Nazal CPAP ile tedavi edilenlerde kan basıncında, CRP ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde düşmeler sağlanmaktadır (61). Son yıllarda, OUAS 'ın eş zamanlı bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. OUAS'ta oluşan hipoksinin oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve LDL oksidasyonuna yol açtığına dair ciddi veriler vardır (61). (Şekil 1).

AS'ın oluşumunda, damar duvarında hasar, bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu, vasküler yataktaki inflamatuvar yanıtlar, hücre çoğalması, aterosklerotik plak oluşumu ve takiben ortaya çıkan yeniden damarsal yapılanma önemli aşamaları oluşturur (62).



Şekil 1: OUAS'ın AS ile sonuçlanan süreçte vasküler düzeydeki olumsuz etkileri

OUAS genellikle HT, obezite, DM ve dislipidemi gibi bazı kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olmasına rağmen, OUAS'ın AS'un gelişiminde doğrudan rolünden bahsetmek yerindedir. Aslında tekrarlayan hipoksi, hiperkapni, mikroarousal atakları ve intratorasik basınç değişiklikleri; sempatik hiperaktivite (63-65), oksidatif stres (66), sistemik inflamasyon(67), hiperkoagülabilitate(68) ve hatta endotelial disfonksiyonu(69) gibi patofizyolojik mekanizmaları tetikler. Kronik olarak tüm bu anormalliklerin kombinasyonu vasküler lezyonların gelişimini sağlar (70).

3.2. Karotid arter ateroskleroza

Ateroskleroz diffüz bir hastalıktır, vücuttaki arteriyel sistemin herhangi bir seviyesinde olan aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti diğer arteriyel sistemlerdeki aterosklerotik durum hakkında bilgi

verir. Bu ilişkide özellikle koroner arterler, karotis arterler ve femoral arterler arasında ilişki daha ön plandadır. Çünkü AS gelişiminde etkili olan benzer laminar akım örneklerine sahip olmaları, femoral ve karotis arteriyel sistemin kolay görüntülenebilmesiyle, bu arterlerdeki AS'ın derecesi belirlenerek dolaylı yoldan koroner AS'ın ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olunabilir (71).

Karotid arterlerde artmış İMK, AS'ın erken göstergesi ve inme için bir risk faktörüdür. Ekstrakraniyal karotid arterlerin doppler incelemesi ile yapılan pek çok çalışmada, OUAS'ın karotid AS'u için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (72-74). Kaynak ve arkadaşları, çift-kör kontrollü olarak yaptıkları çalışmalarında, yaş ile birlikte OUAS varlığının da plak oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdiler (75). Baguet ve arkadaşları ise, OUAS'da karotid AS ve plak oluşumunda, diğer faktörlerden bağımsız olarak en iyi göstergenin oksijen desatürasyonu olduğunu buldular (76).

Aterosklerotik lezyon gelişiminde bir diğer önemli etken hipertansiyon olabileceği gibi, OUAS hastalarında fibrinojen düzeylerinin ve koagülasyona yatkınlığın artması da karotid arterlerdeki tromboz ve stenoz gelişiminden sorumlu olabilir (77).

Karotid arter intima-media kalınlığı ile CRP arasındaki ilişkinin incelendiği 104 inme hastasında, yüksek CRP değerlerinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak karotid aterosklerozu ile ilişkili olduğu, ve böylelikle inme için bir risk faktörü olduğu öne sürüldü (78).

Minoguchi ve arkadaşları ise, OUAS hastalarında İMK ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi incelemişler, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek KIMK ve CRP değerleri elde ettiler (79). Ayrıca KIMK ile OSAS'ın şiddeti, hipoksi süresi ve CRP arasında pozitif korelasyon saptadılar. Sonuç olarak yazarlar, OSAS'a bağlı ortaya çıkan hipoksi ve sistemik enflamasyonun AS'ı arttırdığını ve böylelikle KVS için risk oluşturduğunu desteklediler.

3.3. KİMK'in ölçülmesi ve değerlendirilmesi

Karotis İMK ölçümü, aterosklerozun kabul edilen temsili markıdır (80). Bu, klinik denemelerde kapsamlı olarak çalışılmıştır (81). İlk defa 1986'da Pignoli ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, şu anda ateroskleroz görüntüleme alanındaki en kapsamlı literatürü oluşturmaktadır (70). Son 23 yılda klinik araştırmacılar, prematür aterosklerozu tespit ve takip etmede KİMK'ni

temsili markır olarak güvenerek kullanılmaktadırlar. Her ne kadar teknik zorlukları ve vasküler varyasyonlar olsa da KİMK, KVH'ın geleceğini tahmin eden bulgu olarak bu dönemin testidir. Bu gün İMK'in kullanımı geniş populasyon çalışmalarında kabul edilmiş bir yöntem haline gelmiştir (82).

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle AS ilerlediğinde ortaya çıkar. Ancak arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mod US ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezorans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (83). B-Mod US ile damar duvarının çeşitli katmaları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir.

Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. US, vasküler remodelingi analiz eder, İMK'nı ölçer ve ateromatöz plakları belirler, darlıkları değerlendirir. İMK ve karotid plaklar gibi, karotid -femoral puls dalga hızı da özellikle koroner ve serebral morbidite ve mortalitenin erken ve bağımsız markırıdır (84-86).

AS sistemik bir hastalık olup, KVH ve inme'nin en sık nedenidir. Vasküler hastalıklarda epidemiyolojik çalışmalar geniş populasyonların katılımını ve yıllarca takibini gerektirir. Sonuçta bu çalışmalar kayda değer zaman ve finansal kaynakların tüketimine yol açarlar. KİMK gibi temsili markırların kullanımı bu nedenle önemlidir. Çünkü araştırmacılara daha güvenilir bilgi, daha az zaman tüketimi ve daha az popülasyonda çalışma imkanı tanır (87).

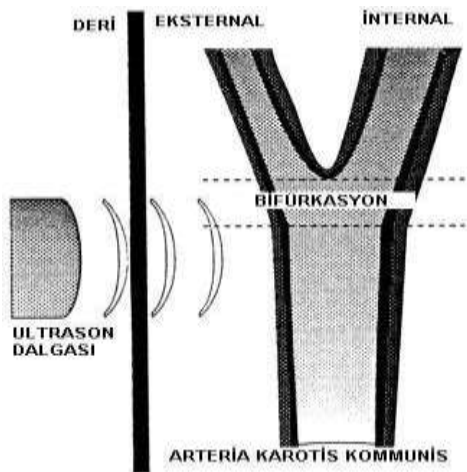
B-mode US ile ölçülen İMK en çok çalışılan temsili markırıdır ve resmi sağlık kuruluşları tarafından geçerliliği onaylanmıştır. Klinik çalışmalarda bir son nokta olarak KİMK kullanımı büyük bir değerdir (87).

Klinik çalışmalarda KİMK ölçümü, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle anlamlı paralellik gösterir (88). Damar duvar biyolojisinde risk faktörlerini değerlendirmek üzere noninvaziv ölçümlerin kullanımı daha faydalı ve tutarlı bulunmaktadır. Yıllarca klinik çalışmalar KVH'ların tahmini için İMK ölçüm rolünü destekleyen sonuçlar elde ettiler (89). Ayrıca klinik denemelerde AS tedavi ajanlarının etkinliğini takip etmede temsili markır olarak KİMK kullanılmaktadır (90-92).

Karotis İMK'nin B-mod USG ile ölçümü, KVH riskini belirlemede kullanılan, hassas ve invaziv olmayan bir yöntemdir (93).

Karotis arter duvarında intima ve adventisya tabakalarından oluşan iki katman görülmektedir. Bu iki katman arasındaki hipoekoik bölge media tabakasını temsil etmektedir. Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın yakın-ön duvarı, lümen ve uzak-posterior duvar ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (" öncül sınır "), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve "gain" ayarı bağımlı değildir (70). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (" uzak sınır ") US sisteminin "gain" ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde ön duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (94). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve ön duvarda adventisya media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakasındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır.

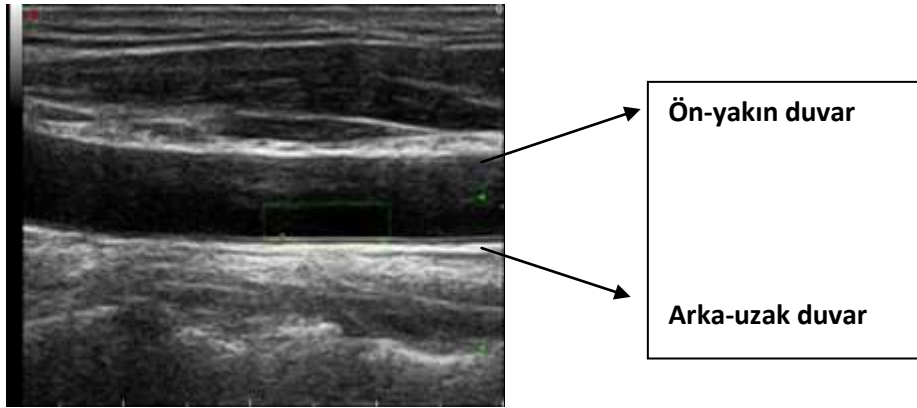
(Şekil 2,3 ve 4; Tablo 4)



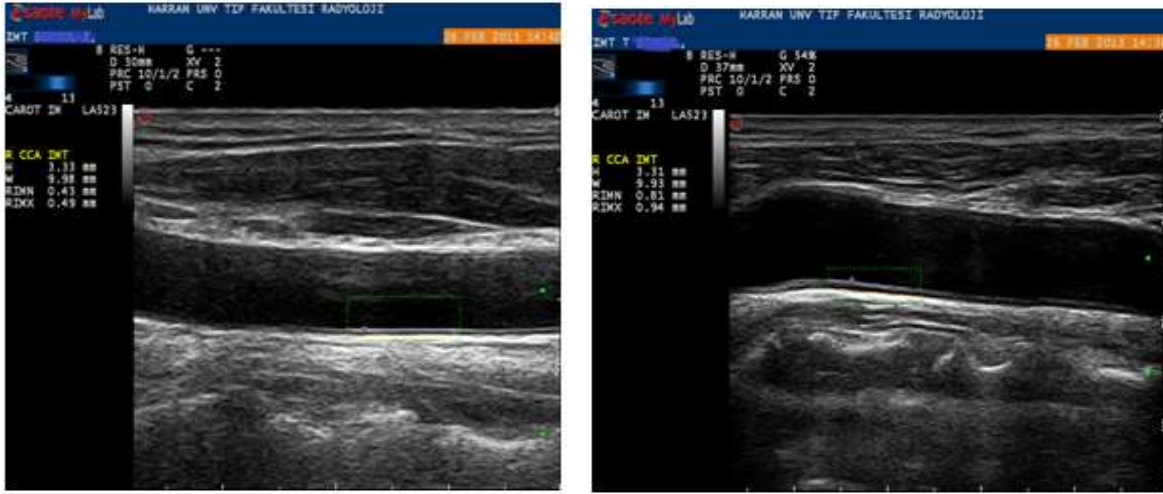
Şekil 2: İMK ölçümünün şematik görüntüsü

Tablo 5: Arteriyel Ultrasonografik Morfoloji Sınıflandırması

I	Normal: Üç ultrasonografik tabaka (intima-media, adventisya ve periadventisya) tam olarak ayırt edilebiliyor. En az 3 cm'lik bölgede lumen-intima sınırında bozulma yok.
II	Intima-media granüslasyonu: İntima-media bölgesinde granüler ekojenite ve/veya artmış intima-media kalınlığı (>1mm).
III	Hemodinamik bozukluk yaratmayan plak: Lokalize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonik tabakalarda yoğunluk artışı. Intima-media kalınlığı>2 mm
IV	Stenotik plak: III gibi, fakat RDUS taramada hemodinamik bozukluk yaratan plak, stenoz >50%.



Şekil 3: Ön-yakın ve arka-uzak duvarın US görünümü



Şekil 4: Solda normal İMK olan karotis arter; sağda ise İMK artmış karotis arter

3.3.1. Karotis İMT artışı ile ilişkili hastalıklar

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve yıllık 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (95-97). Artmış İMK, yaş, DM, hiperkolesterolemi, sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca, angina pectoris, MI, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı ile de anlamlı ilişkisi vardır (98). Bu yakın ilişkiden dolayı KİMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk In Communities Study), 45-65 yaş arasındaki kişilerde, yaş, ırk, diyabet, hiperkolesterolemi, HT ve sigara gibi risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi, akut MI geçirme riski ile KİMK arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (99). Lorenz ve ark.nın (100) yapmış oldukları meta-analizde, İMK'deki her 0.1 mm'lik artış ile MI geçirme riski %10'dan %15'e, iskemik SVO geçirme riski ise %13'ten %18'e yükselmektedir. Benzer şekilde, CHS (Cardiovascular Health Study) (101), KIHD (Kuopio Ischemic Heart Disease Study) (102), Yao City (103) ve Rotterdam (106) çalışmalarının hepsinde, KİMK ölçümü ile MI ve inme geçirme riski ve kardiyovasküler nedenli ölüm arasında güçlü bir ilişki saptandı.

Karotis İMK değerlendirmesinin bazı durumlarda özellikle yapılması önerilmektedir (104). Bu durumlar şunlardır:

1- Metabolik sendromlu kişilerde kardiyovasküler riskin belirlenmesi

- 2- Ailesinde erken veya kardiyovasküler açıdan orta derecede risk taşıyan kişilerin taranması
- 3- Framingham risk skoru %6-%20 arasında olan, beraberinde koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabet, abdominal aort anevrizması olmayan
- 4- ve koroner arter kalsiyum skoru 0 olan kişilerde koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesi.

Bu endikasyonlar dışında, bazı durumlarda da karotis İMK ölçümü ve plak değerlendirilmesi yapılması önerilebilir. İlişkili durumlar;

- 1- Birinci derece akrabalarda erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş)
- 2-60 yaşın altında tek risk faktörü açısından ciddi anormallik (örneğin genetik dislipidemi)
- 3- 60 yaş altı kadınlarda en az iki risk faktörü bulunmasıdır.

3.3.2. KİMK US ile ölçüm tekniği

İMK ölçümü RDUS görüntülemeye değil, B-mod gri skala görüntüleme ile yapılır. Hatta yakın alan artefaktlarını azaltması nedeniyle compound ve harmonik görüntüleme önerilmektedir. B-mod gri skala görüntüleme ile İMK, plak dağılımı ve morfolojisi, stenoz, vasküler varyasyonlar değerlendirilebilir (122). Ölçümler ideal olarak karotis ayrılmasından yaklaşık 1 cm önceki AKA'dan, duvarın en kalın olduğu yerden yapılmalıdır. Karotis İMK normalde 0.8 mm'den küçük olmalıdır. Bu değer aşılması durumunda kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İMK'nın 1.0 mm'yi aşmış olması kesin patolojik olarak kabul edilmektedir (123).

Kısa boyun, yüksek karotid bifurkasyonu, tortiyöz arterler gibi fizyolojik zorluklar, gölge veren kalsifiye plaklar, irregüler lümen, trakeostomi tüpleri, cerrahi sütürler, post-op hematoma veya bandajlar, solunum veya kardiyak hastalık nedeniyle hastanın supin pozisyon alamaması, artrit nedeniyle başa rotasyon verilememesi ve nonkoopere hasta karotis US incelemenin limitizasyonlarını oluşturmaktadır (124).

Bir çok çalışmada KİMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanıldı. Çoğu çalışmada arka duvarın İMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alındı (107-111). Ön duvar İMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir

(94). Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde (n=1947) ön ve arka duvar İMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulundu (95,112). Ön duvarın İMK ölçümleri ‘gain’ bağımlıdır, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir.

İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda AKA kullanıldı. İnternal karotis arter (İKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanıldı (107,108). KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. İKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA, KKA’ye göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüyozdur.

Karotis İMK ölçüm tekniğini standardize etmek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bir protokol yayımlanmıştır (105). Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde, damarın transdüserine yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüserine uzak olan posterior duvarı ayırt edilebilir. Uygulama için kullanılması önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz olmalıdır. Karotis İMK değerlendirmesi için önerilen bölge, AKA’nın 1 cm’lik distal bölümü ve arka AKA duvarıdır. Ancak, özellikle karotis plaklarının net olarak değerlendirilmesi ve gözden kaçmaması için, AKA ve İKA’nın ön ve arka duvarları taranmalıdır. Karotis arter plakları öncelikle, bulbus ve İKA segmentlerinde oluşmaktadır. B-mod inceleme sırasında artefaktların oldukça yanıltıcı olabileceği akla getirilmeli ve arter lümeninin doluşunu net görebilmek için RDUS görüntülemeden faydalanılmalıdır. En uygun ölçüm için, öncelikle AKA’nın ön ve arka duvarlarının lümen-intima ve media-adventisya sınırları, her iki duvarda çift çizgi olacak şekilde görüntülenmelidir. Her iki AKA’dan yapılacak, arka duvara ait KİMK değerlerinin ortalaması alınmalıdır (Şekil 2). Karotis arterlerden yapılan İMK değerlendirmesi sırasında olabilecek bazı hatalar ve bu hataları gidermek için önerilen ipuçları Tablo 5’te belirtilmiştir.

Karotis İMK araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operator bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (96).

Tablo 6: Karotis intima-media kalınlık ölçümü için öneriler

Sorun	Öneri
Arter duvarında çift çizgi görüntüsünün olmaması	Ekranda arter horizontal düzlemde net görüntülenmeli, transdüser damara dik olmalı.
Kıvrımlı damar yapısı	Boyun hafifçe döndürülmeli ve kıvrımlı segment açılmalı.
Görüntünün derin olması	Bir miktar jel eklenmesi ile beraber sternokleidomastoid kasın üzerine bastırarak ve ardından yavaşça basıncı azaltarak çift kontür görüntü elde edilmeli.
Görüntünün sığ olması ve damar duvarının olduğundan daha kalın görünmesi	Jel ilavesi ile beraber daha hafif bastırılmalı.
Kazancın (gain) düşük olması	Cihazı uygun şekilde ayarlayarak kazanç artırılmalı.
Kazancın yüksek olması ve olması gerekenden daha kalın arter duvarı görünümü	Cihazı uygun şekilde ayarlayarak kazanç azaltılmalı.
Pulsatil juguler venden kaynaklanan artefakt	İnspiryum sonunda hastaya soluğu tutturularak görüntü sabitlenmeli

3.3.3. KİMK otomatik bilgisayar programı ile ölçümün önemi

İMK'nın ölçümünde genellikle manuel ölçüm metodları kullanılmaktadır. Fakat kullanılan bu metodlarda subjektif parametrelere sekonder İMK değerleri değişkenlik gösterirler (113). Ayrıca bazı çalışmalar tekrarlayan AKA İMK ölçüm değerleri araştırmacılar arası değişkenlik gösterdiğini ispatladılar (114,115). İMK ölçen bilgisayar programları ölçümler arası değişkenliği azaltmak için geliştirildi (116).



Şekil 5: longitudinal plan US'de otomatik programı ile 0.78 mm.



Şekil 6:Aynı imaj İMK değeri AKA İMK sol ölçüm manuel olarak 1.2 mm.

Epidemiyolojik çalışmalara göre, normal İMK üst sınırı 0.6 mm kabul edilir ve yaklaşık her 0.1 mm veya daha fazla artış MI ve /veya serebrovasküler hastalık insidansını 2-6 kez artırır (117). Analizin milimetrenin 1/10 değerleri hakkında yapılmış olduğu dikkate alınır, ölçüm hassasiyetinin ne denli önemli olduğu daha açık hale gelir (116). Yakın zamana kadar, manuel ölçüm yöntemleri İMK değerlendirme çalışmalarının çoğunda kullanılmıştır. Ancak, paralel teknolojik yenilikler, bilgisayar programı destekli otomatik ölçüm sistemleri son zamanlarda geliştirilmiş ve klinik kullanıma girmiştir (116).

Manuel yöntemi uygulandığı zaman, İMK ölçüm cihazı tarafından verilen ölçüm sistemi kullanarak sonografi cihazın ekranı üzerinde yapılmıştır. Bu tür ölçümler sonografik inceleme sırasında yapılır ve dijital arşivleme sistemi tarafından desteklenmiyorsa, yeniden kontrol etmek için geriye dönük ölçümleri tekrarlamak mümkün değildir. Yöntemin kısıtlamaları arasında, en önemlisi araştırmacılar arası ve farklı zamanlarda aynı araştırmacı tarafından yapılan çalışmalar arasında değişkenlik olmasıdır. Bu değişkenlik, sonografik incelemeyi yapan ve yorumlayanın bilgi ve becerisi, ölçüm için kullanılan metod ve olguların biyolojik farklılıkları (tortuyöz arteriyel anatomi, eksantrik yerleşimli plak ve irregüler lümen) ile ilişkilidir (118).

AKA İMK'nın manuel ölçümünde araştırmacılar arası değişkenlik literatürde bir çok çalışmada analiz edildi (119). Bazı çalışmalarda ise araştırmacılar arası anlamlı farklılık bulunmadı (119,120). Diğer çalışmalarda ise tekrarlayan İMK ölçümlerinde araştırmacılar arasındaki değişkenlik olasılığı % 10.6'ya kadar raporlandı (113,114).

Otomatik ölçüm metodunda program, damar duvarının tabakaları arasındaki anlamlı eko intensite farklılıklarını kullanarak tabakaların arayüzlerini ayırt edebilir. Manuel metotta ise, tabakaların farklılaşması insan gözünün eko arayüzünü algılaması ile ilişkilidir, ya da bir başka deyişle gözün eko arayüzünün vizualizasyonunun eşik değerine bağlıdır. Bu durum iki metod arasındaki farklılıkların temel nedeni olarak öne sürülmüştür (113). Bir başka olası açıklama, manuel ölçüm esnasında sonografik incelemeyi yapan kişinin el duyarlılığı, mouse ve kursor tarafından işaretlenmiş noktanın etkilenebilmesidir (116).

Bilgisayar programı destekli otomatik ölçüm yöntemi, son zamanlarda birçok İMK ölçüm çalışmalarında kullanılmaktadır. Uzun çalışmalarda tekrarlayan ölçümler ve ölçümler arası değişkenlik ile ilgili hata oranını azaltmaktadır. Otomatik İMK ölçümleri arterlerin değerlendirilmesi için duvar katmanlarının ayrı ayrı görebilir net sonografik resimler üzerinde yapılır. Bu program eko şiddetini, derecesini ve damar lümeninde kontur linearitesini birçok kez ölçerek ve bu parametreleri dikkate alarak ortalama İMK değeri hesaplar (113).

Çalışmalarda maksimum İMK değerleri kullanılmakla birlikte, birçok çalışma da ortalama İMK değerleri dikkate alınmıştır. Schmidt ve Wendelhag tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, tek bir maksimum İMK değeri ölçülerek cihazın hata payı 0.03 mm olarak rapor edildi, ancak 10 nokta çifti ortalama ölçümler kullanılmış olsaydı hata payı 0.009 mm olarak hesaplanmıştır (121). Bu nedenle, otomatik sistem ölçümlerinde, genel olarak kabul edilen yöntem, 1 cm'lik segmentte bir ortalama değer elde etmektir (116). Manuel ölçümlerde ARIC tarafından tavsiye edilen yöntem, tek bir alandan üç ölçüm yapıp ortalamanın alınması şeklindedir.

Az sayıda örnekleme hata oranını arttıran bir faktördür. Otomatik İMK ölçüm programı, irregüler küçük segment intima media, damar duvarında fokal devamsızlık izlenen ve kaliteli sonografik imaj elde edilemediği durumlarda bu program, irregüler ya da fokal devamsızlık izlenen segmentlerin proksimali ve distalindeki temel İMK' yi hesaplar ve bir sayısal değeri atlayarak tahmini İMK ölçümü yapar. Bu tip değerlendirmeler sınırlı rapor edilmiştir. Çünkü damar duvar irregülaritesi olan yaşlı ve orta yaş hastaları değerlendirdiğimizde günlük pratikte yanlış sonuçlar verebilir. Bu

nedenle otomatik programla ölçümler gerçekleştirildiğinde görüntülerin seçimi özellikle önem taşımaktadır (121).

Manuel ölçüm yöntemleri ile karşılaştırıldığında otomatik programlar, objektif kriterlere bağlıdır, az zamanda gerçekleştirilen ve kolay ölçümlerdir. Sonografik görüntü kalitesi ölçüm metodu ne olursa olsun çalışmanın sonuçlarını etkilemektedir. Karotis arter İMK ölçümleri otomatik programlar ile karşılaştırıldığında manuel yöntemler kullanıldığı zaman, yüksek değerler elde edilmiştir. Otomatik ölçüm yapan araştırmacılar arasındaki korelasyon , manuel ölçüm yapan araştırmacılar arasındaki korelasyondan daha yüksek bulundu (116).

4-MATERYAL VE METOD

4.1. Hasta Seçimi

Ağustos 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Nöroloji bölümlerinin uyku laboratuvarlarında OUAS teşhisi konulan ancak tedavi almamış 40 hasta ile 40 sağlıklı grup olmak üzere toplam 80 kişi çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 26'ı erkek, 14'ü kadın (ortalama yaş 49,58±11,12 yıl) idi. Diğer ateroskleroz risk faktörlerini ekarte ve minimize etmek amacıyla tüm hastaların vücut ağırlıkları ve boyları aynı stadiometre ile ölçülerek vücut-kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Kan kolesterol-trigliserid ve açlık glukoz değerleri incelendi. Sigara içiciliği, HT, KAH, KY açısından hastalar sorgulandı. Obezite, kontrol edilebilen hiperlipidemi, HT, DM hastalığı ve kronik sigara içiciliği olan hastalar ve kontrol grubu ateroskleroz risk faktörü taşıyan grup olarak tanımlandı. Tüm hasta ve kontrol grubunun kullanmakta oldukları ilaçlar ile uyku testi sonuçları kaydedildi. Homojen bir dağılım olması amacıyla kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve geleneksel ateroskleroz risk faktörleri açısından benzer özellikte olmasına dikkat edildi. Polisomnografi raporuna göre hastalar hafif-orta OUAS (AHİ= 5-30) ve ağır OUAS (AHİ= 30'un üzerinde) olmak üzere iki subgruba ayrıldı. Hafif-orta OUAS hasta sayısı 15, ağır OUAS hasta sayısı 25 kişi idi.

4.2. Dışlanma kriterleri

Geçirilmiş inme, MI, KY, kardiak aritmi, kontrol edilemeyen HT, DM ve hiperlipidemi gibi ateroskleroz açısından semptomatik olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Ayrıca US ile inceleme esnasında kalsifiye ve / veya fibröz karotis arter plakları olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Yaygın damar lümen irregülaritesi gösteren hastalar otomatik ölçüm gerçekleşmediğinden çalışmaya alınmadı.

4.3. Çekim tekniği ve verilerin analizi

Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Hastalar incelemeye alınmadan önce tetkik hakkında bilgilendirildi. Hasta ve sağlıklı grup Esaote Marka TWICE Model Renkli Doppler USG Cihazında otomatik program ile her iki AKA İMK değerleri ölçüldü. Lineer 12 MHz'lik prob ile, yüksek karotik bulbusu veya kısa boynu olan hastalar için ise 7 MHz'lik konveks prob kullanıldı. Tetkik öncesi herhangi bir sedatize edici ajan kullanılmadı. Hasta supin pozisyonda, boyun ekstansiyonda ve baş inceleme yapılan yönün 30-45 derece aksi yöne rotasyonda iken inceleme yapıldı. Her iki AKA, İCA, ECA, karotik bulbus aksiyel planda görüntülenebildiği tüm segmentleri boyunca morfolojik açıdan incelendi. Lümente daralmaya yol açan fibröz ve kalsifiye aterosklerotik plakı olan iki hasta ile yaygın damar lümen irregülaritesi gösteren iki hasta İMK ölçümünde hata oranını artırması ve kronik aterosklerozu düşündürmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Lümente irregülarite izlenen segmentlerden ölçüm yapılmadı. Daha sonra longitudinal planda AKA'nın distali, karotik bulbusun yaklaşık 1-1,5 cm proksimalinde, her iki duvar katmanlarının net olarak izlendiği anda posterior duvardan İMK ölçüldü.

Otomatik olarak yaklaşık 1 cm'lik segmentin maksimum ve ortalama İMK değerleri hem PACS'ta arşivlendi, hemde eş zamanlı kaydedildi. Tüm ölçümler tek araştırmacı tarafından yapılarak araştırmacılar arası değişkenlik asgari düzeyde tutulmaya çalışıldı. Sonradan hata oranını azaltmak için kaydedilen değerler arşiv sistemindekiler ile karşılaştırıldı. Her iki AKA maksimum ve ortalama değerlerinin ortalaması otomatik olarak hesaplandı.

4.4. İstatistiksel Analiz

Tüm İstatistiksel analizler SPSS Windows sürüm 20 kullanılarak yapıldı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Verilerin normal dağılıma uygunluğu ve homojenliği sırasıyla tek örneklem Kolmogorov

Smirnov Testi ve One-Way ANOVA testleri kullanarak değerlendirildi. Veriler, aritmetik ortalama ve standart sapma olarak gösterildi. Chi-square testi, gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. One-Way ANOVA testi, post hoc Bonferoni düzeltmesi ile normal dağılımlı sürekli verilerin karşılaştırılmasında kullanıldı. İki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için independent sample T-test kullanıldı. Sperman ve Pearson korelasyon analizi, OUAS'lı hastalarda İMK ile yaş, cinsiyet, BKİ, ateroskleroz risk faktörlerinin ilişkisini araştırmak için kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $P < 0.05$ olarak kabul edildi. Yaş, cinsiyet, BKİ, ateroskleroz risk faktörlerinin İMK üzerine bağımsız etkilerini araştırmak için Lineer regresyon analizi kullanıldı.

5-BULGULAR

OUAS ve kontrol gruplarının demografik bilgileri ve ateroskleroz risk faktörleri tablo 7'de verildi. Çalışmaya alınan 40 OUAS'lı hastanın yaş ortalaması $49,58 \pm 11,12$ (32-72 yaş aralığı), kontrol grubunun yaş ortalaması $49,98 \pm 9,04$ (32-67 yaş aralığı) idi. Hasta grubunun 15'i kadın, 25'i erkek, kontrol grubunun ise 19'u kadın, 21'i erkek idi. Yaş, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri açısından OUAS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $P=0,400$, $P=0,366$ ve $P=0,154$). BKİ kontrol grubunda $27,97 \pm 3,91$, hasta grubunda $31,33 \pm 4,90$ olup, her iki grupta BMİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($P=0,001$).

Tablo 7: OUAS ve kontrol gruplarının demografik bilgileri ve ateroskleroz risk faktörleri

	Kontrol (n=40)	OUAS (n=40)	P
Yaş	$49,98 \pm 9,04$	$49,58 \pm 11,12$	0,400
Cinsiyet(K/E)	19/21	15/25	0,366
BKİ	$27,97 \pm 3,91$	$31,33 \pm 4,90$	0,001*
Ateroskleroz Risk Faktörü	12	14	0,154

Kontrol ve OUAS subgruplarının demografik bilgileri ve ateroskleroz risk faktörleri tablo 8'de verildi. Hafif-orta OUAS sub grubunun yaş ortalaması $46,47 \pm 11,58$, ileri OUAS sub grubunun yaş ortalaması $47,04 \pm 11,65$ idi. Her iki subgrup ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. BKİ hafif-orta OUAS

subgrubunda $29,30 \pm 5,22$ ve ileri OUAS subgrubunda $32,55 \pm 4,34$ olup, hasta ve kontrol grubu BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Farklılığın hangi subgruptan kaynaklandığının belirlenmesi amacı ile ikili karşılaştırmalar yapıldı ve ileri OUAS sub grubundan kaynaklandığı tespit edildi.

Tablo 8: Kontrol ve OUAS subgruplarının demografik bilgileri ve ateroskleroz risk faktörleri

	Kontrol (n=40)	Hafif-orta OUAS (n=15)	İleri OUAS (n=25)	P
Yaş	49,98±9,04	46,47±11,58	47,04±11,65	0,318
Cinsiyet	19/21	6/9	9/16	0,644
BKİ	27,97±3,91	29,30±5,22	32,55±4,34	<0,001*
Ateroskleroz Risk Faktörü	12	5	9	0,879

Cinsiyet açısından kontrol grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'da verildi. Yaş, BKİ, sağ AKA maksimum İMK değerleri, sol maksimum ve ortalama İMK değerleri, sağ-sol AKA İMK maksimum ve ortalama değerlerinin ortalama değerleri, cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel farklılık göstermedi (sırasıyla $P=0,931$, $P=0,321$, $P=0,119$, $P=0,246$, $P=0,274$, $P=0,145$, $P=0,081$). Ancak sağ AKA ortalama İMK değeri erkek cinsiyetinde hafif yüksek olup, anlamlı istatistiksel farklılık bulundu ($P = 0,024$).

Tablo 9: Cinsiyet açısından kontrol grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=19)	Erkek (n=21)	P
Yaş	49,84±6,20	50,09±11,16	0,931
BKİ	28,61±4,23	27,33±3,60	0,321
Sağ maksimum İMK	0,63±0,13	0,70±0,16	0,119
Sol maksimum İMK	0,71±0,14	0,78±0,20	0,246
Sağ ortalama İMK	0,51±0,90	0,60±0,12	0,024*
Sol ortalama İMK	0,60±0,13	0,65±0,17	0,274
Ortalama maksimum İMK	0,67±0,12	0,74±0,16	0,145
Ortalama İMK	0,56±0,10	0,62±0,13	0,081

Cinsiyet açısından OUAS grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verildi. Yaş, BKİ, sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sol ortalama İMK değerleri ve sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerlerinin ortalama değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (P=0,700, P=0,144, P=0,252, P=0,433, P=0,081, P=0,095, P=0,172). Ancak sol AKA maksimum İMK değerleri kadın cinsinde yüksek olup, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu (P = 0,036).

Tablo 10: Cinsiyet açısından OUAS grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=15)	Erkek (n=25)	P
Yaş	50,47±10,10	49,04±11,87	0,700
BKİ	32,78±5,46	30,45±4,60	0,144
Sağ maksimum İMK	0,83±0,27	0,74±0,18	0,252
Sol maksimum İMK	0,89±0,32	0,72±0,14	0,036*
Sağ ortalama İMK	0,68±0,11	0,64±0,14	0,433
Sol ortalama İMK	0,70±0,14	0,60±0,13	0,081
Ortalama maksimum İMK	0,86±0,29	0,73±0,16	0,095
Ortalama İMK	0,69±0,11	0,64±0,12	0,172

Ateroskleroz risk faktörleri açısından kontrol grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11'de verildi. Yaş, sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri ve sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen ortalama İMK değerlerinin ortalama değerlerinde ateroskleroz risk faktörleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla P=0,146, P=0,204, P=0,628, P=0,128). BKİ, sol AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum İMK değerleri ise ateroskleroz risk faktörleri olan kişilerde yüksek olup, anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (sırasıyla P<0.001, P=0,001, P=0,045, P=0,013).

Tablo 11: Ateroskleroz risk faktörleri açısından kontrol grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Ateroskleroz	var (n=12)	yok (n=28)	P
Yaş	53,16±9,68	48,61±8,56	0,146
BKİ	31,12±2,74	26,61±3,57	<0,001*
Sağ maksimum İMK	0,71±0,16	0,65±0,14	0,204
Sol maksimum İMK	0,88±0,21	0,70±0,12	0,001*
Sağ ortalama İMK	0,57±0,13	0,55±0,11	0,628
Sol ortalama İMK	0,73±0,21	0,59±0,99	0,045*
Ortalama maksimum İMK	0,80±0,17	0,67±0,12	0,013*
Ortalama İMK	0,65±0,16	0,57±0,92	0,128

Ateroskleroz risk faktörleri açısından OUAS grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12'de verildi. Sol AKA ortalama İMK değerlerinde ateroskleroz risk faktörleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (P=0,106). Ancak yaş, BKİ, sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sol maksimum İMK değerleri ve sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerlerin ortalama değerleri ateroskleroz risk faktörü taşıyan hastalarda yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla P<0,001, P=0,041, P=0,001, P=0,005, P=0,106, P=0,003, P=0,019).

Tablo 12; Ateroskleroz risk faktörleri açısından OUAS grubu demografik bilgileri ve her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Ateroskleroz	var (n=14)	yok (n=26)	P
Yaş	58,71±7,45	44,65±9,60	<0,001*
BKİ	33,47±4,007	30,18±5,01	0,041*
Sağ maksimum İMK	0,92±0,28	0,70±0,12	0,001*
Sol maksimum İMK	0,91±0,323	0,72±0,145	0,011*
Sağ ortalama İMK	0,73±0,12	0,62±0,12	0,005*
Sol ortalama İMK	0,71±0,14	0,63±0,13	0,106
Ortalama maksimum İMK	0,92±0,30	0,71±0,13	0,003*
Ortalama İMK	0,72±0,11	0,62±0,12	0,019*

Kontrol ve OUAS gruplarında her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerleri Tablo 13'de verildi. Hasta grubunda sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri kontrol grubundan yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla P = 0,014, P < 0,001). Hasta ile kontrol grupları arasında sol AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri ile sağ-sol ortalama maksimum ve sağ-sol ortalama İMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla P= 0,471, P = 0,431, P = 0,070 ve P = 0,063).

Tablo 13: Kontrol ve OUAS gruplarında her iki AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerleri ve bu değerlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	OUAS (n=40)	P
Sağ maksimum İMK	0,67±0,15	0,76±0,22	0,014*
Sol maksimum İMK	0,75±0,17	0,79±0,24	0,471
Sağ ortalama İMK	0,55±0,11	0,66±0,13	<0,001*
Sol ortalama İMK	0,63±0,15	0,66±0,14	0,431
Sağ-sol ortalama maksimum İMK	0,71±0,15	0,78±0,22	0,070
Sağ-sol ortalama İMK	0,59±0,12	0,66±0,12	0,063

Kontrol grubu ile OUAS subgruplarının İMK değerlerinin karşılaştırılması tablo 14’te verildi. Sağ ve sol AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sağ ortalama İMK ve sağ-sol ortalama maksimum ve ortalama İMK değerleri şiddetli OUAS sub grubunda kontrol grubuna göre yüksek olup, anlamlı istatistiksel farklılık bulundu (sırasıyla P = 0,002, P = 0.023, P < 0,001, P = 0,006, P = 0,007). Sol ortalama İMK değerleri açısından ise kontrol grubu ile subgruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (P = 0,091).

Tablo 14: Kontrol grubu ile OUAS subgruplarının İMK değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Hafif-orta OUAS (n=15)	Şiddetli OUAS (n=25)	P
Sağ maksimum İMK	0,67±0,15	0,68±0,16	0,83±0,24	0,002*
Sol maksimum İMK	0,75±0,17	0,67±0,15	0,85±0,26	0,023*
Sağ ortalama İMK	0,55±0,11	0,61±0,14	0,69±0,12	<0,001*
Sol ortalama İMK	0,63±0,15	0,60±0,14	0,69±0,12	0,091
Sağ-sol ortalama maksimum İMK	0,71±0,15	0,68±0,15	0,84±0,24	0,006*
Sağ-sol ortalama İMK	0,59±0,12	0,60±0,13	0,69±0,10	0,007*

Kontrol grubu ile subgrupların ve her iki sub grubun İMK ve BKİ değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 15’de verildi. Hafif-orta OUAS sub grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında İMK ve BKİ değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Şiddetli OUAS sub grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sol ortalama İMK değerleri dışında sağ AKA maksimum ve ortalama, sol AKA maksimum, sağ-sol AKA ortalama maksimum ve ortalama İMK değerlerinin ortalama değerleri ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla P= 0,002, P<0,001, P=0,023, P=0,015, P=0,006, P<0,001). Her iki sub grup İMK değerleri karşılaştırıldığında ise sadece her iki AKA’dan elde edilen maksimum İMK değerlerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P=0,016).

Tablo 15: Kontrol grubu ile subgrupların ve her iki sub grubun İMK ve BKİ değerleri açısından karşılaştırılması

	Sağ maksimum İMK	Sol maksimum İMK	Sağ ortalama İMK	Sol ortalama İMK	Ortalama maksimum İMK	Ortalama İMK	BKİ
Hafif-orta OUAS/Kontrol	0,993	0,414	0,326	0,723	0,796	0,965	0,564
İleri OUAS/Kontrol	0,002*	0,023*	<0,001*	0,210	0,015*	0,006*	<0,001*
İleri OUAS/ Hafif-orta OUAS	0,024	0,022	0,125	0,102	0,016*	0,072	0,062

*P< 0,05/3=0,017 One-Way ANOVA testi, post hoc Bonferoni düzeltmesi

OUAS'lı hastalarda yaş ile tüm AKA İMK değerleri, BKİ ve ateroskleroz risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 16). Ateroskleroz risk faktörleri AKA İMK değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Ancak cinsiyet ile negatif korelasyon izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 17).

Tablo 16: Yaşa göre OUAS grubu BKİ, ateroskleroz risk faktörleri ile AKA İMK değerlerinin korelasyonu

	Pearson katsayısı	P
BKİ	0,237	0,034*
Ateroskleroz risk faktörü	0,394	<0,001*
Sağ maksimum İMK	0,952	<0,001*
Sol maksimum İMK	0,958	<0,001*
Sağ ortalama İMK	0,678	<0,001*
Sol ortalama İMK	0,717	<0,001*
Sağ-sol ortalama İMK	0,786	<0,001*
Sağ-sol maksimum ortalama İMK	0,516	<0,001*

Tablo 17: Ateroskleroz risk faktörlerine göre OUAS grubu AKA İMK değerlerin cinsiyet ile korelasyonu

	Spearman korelasyon katsayısı	P
cinsiyet	-0,159	0,158
Sağ maksimum İMK	0,319	0,004*
Sol maksimum İMK	0,420	<0,001*
Sağ ortalama İMK	0,678	<0,001*
Sol ortalama İMK	0,304	0,006*
Sağ-sol ortalama İMK	0,305	0,006*
Sağ-sol maksimum ortalama İMK	0,394	<0,001*

Lineer regresyon analizinde yaş, İMK değerlerinin bağımsız pozitif prediktörü olarak görüldü (Tablo 18). BKİ ise İMK değerlerinin bağımsız pozitif prediktörü olarak görülmedi (Tablo 19).

Tablo 18: Yaşa göre AKA İMK değerlerinin regresyonu

	R Square	Beta katsayısı	P
Sağ maksimum İMK	0,834	0,526	<0,001*
Sol maksimum İMK	0,213	0,462	<0,001*
Sağ ortalama İMK	0,300	0,548	<0,001*
Sol ortalama İMK	0,207	0,455	<0,001*
Sağ-sol ortalama maksimum İMK	0,266	0,516	<0,001*
Sağ-sol ortalama İMK	0,302	0,550	<0,001*

Tablo 19: BMI'ye göre AKA İMK değerlerinin regresyonu

	R Square	Beta katsayısı	P
Sağ maksimum İMK	0,038	0,195	0,084
Sol maksimum İMK	0,065	0,256	0,022
Sağ ortalama İMK	0,044	0,210	0,061
Sol ortalama İMK	0,059	0,242	0,031
Sağ-sol ortalama maksimum İMK	0,056	0,237	0,034
Sağ-sol ortalama İMK	0,062	0,250	0,026

6-TARTIŞMA

AS sistemik bir hastalık olup, KVH ve inme'nin en sık nedenidir. Bu nedenle AS'ın erken tespiti ve tedavi edilmesi, ileride gelişebilecek morbidite ve mortalitelerin önlenmesi ve maddi kayıpların minimuma indirilmesi açısından önemlidir. AS'un temsili markırı KİMK artışı, erken ateroskleroz göstergesidir (80). Çok sayıda klinik araştırmayla kapsamlı olarak değerlendirilmiştir (73, 74, 81, 125). İlk defa 1986'da Pignoli ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, şu anda AS görüntüleme alanındaki en kapsamlı literatürü oluşturmaktadır (70). Son 23 yılda klinik araştırmacılar, prematür ateroskerozu tespit ve takip etmede AS'un temsili markırı olarak KIMK ölçümünü güvenerek kullanmaktadırlar. Her ne kadar teknik zorlukları olsa da KİMK ölçümü, kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmede son dönemlerin popüler inceleme yöntemidir. Günümüzde KİMK ölçümü geniş populasyon çalışmalarında kabul edilmiş bir yöntem haline gelmiştir (82).

OUAS genellikle HT, obesite, DM ve dislipidemi gibi bazı kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olmasına rağmen, OUAS'ın AS'ın gelişiminde doğrudan rolünden bahsetmek yerindedir. OUAS'ta tekrarlayan hipoksi, hiperkapni, mikroarousal atakları ve intratorasik basınç değişiklikleri; sempatik hiperaktivite (63-65), oksidatif stres (66), sistemik inflamasyon (67), hiperkoagülabilitate (68) gibi patofizyolojik mekanizmaları tetikler ve hatta endotelial disfonksiyonuna (69) neden olur. Kronik olarak tüm bu anormalitelerin kombinasyonu vasküler lezyonların gelişimini sağlar (70). AS intima-media tabakalarında yağlı çigilenme ile başlar, kalınlaşma, plak oluşumu ve hatta damar lümeninde oklüzyona kadar ilerleyebilir.

OUAS'ta AS gelişimi üzerine olan etki, genel AS'nın bir göstergesi olan KİMK ölçülerek birçok çalışmada değerlendirildi. Silvestrini ve ark. (73) şiddetli OUAS hastalarındaki KİMK değerlerinin kontrol grubunun İMK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadı. Altın ve ark.(74) şiddetli OUAS olgularında ortalama KİMK'ları, hafif OUAS ve kontrol olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı buldular. Sağ AKA İMK 0,8 mm ve İKA İMK 0,63 mm, sol AKA İMK 0,97 mm ve İKA İMK 0,78 mm olarak ölçüldü. Güney ve ark. (125) OUAS'ın karotis arterleri üzerine olan etkilerini doğrudan gözlemek için 90 hastada yaptıkları çalışmada, AKA

ve İKA İMK ortalama değerleri sırasıyla OUAS grubunda $0,82\pm 0,1$ mm, $0,62\pm 0,1$ mm; kontrol grubunda ise $0,69\pm 0,1$ mm, $0,51\pm 0,08$ mm olarak bulundular ve bu fark istatistiksel anlamlı görüldü ($P < 0,05$). Saletu ve ark. (129), şiddetli OUAS grubunda kontrol grubuna göre KİMK ve plak skorunda anlamlı farklılık buldular ve erken AS'ın göstergesi olarak değerlendirdiler.

Minoguchi ve ark. ise, OUAS hastalarında İMK ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi incelediler, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek KİMK ve CRP değerleri elde ettiler (79). Hasta grubunda KİMK ($P < 0,001$), serum CRP ($P < 0,003$), IL-6 ($P < 0,005$), ve IL-18 ($P < 0,03$) değerlerini, obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı buldular. Ayrıca KİMK ile serum markırlarının düzeyi, hipoksi süresi ve OUAS şiddeti ile anlamlı korelasyon gösterdi. KİMK'yı etkileyen primer faktörün total uykudaki hipoksi süresi ($P = 0,036$) olduğunu saptadılar. Böylece KİMK ile OUAS'ın şiddeti, hipoksi süresi ve CRP arasında pozitif korelasyonu tespit ettiler. Sonuç olarak yazarlar, OSAS'a bağlı ortaya çıkan hipoksi ve sistemik enflamasyonun ateroskleroza arttırdığını ve böylelikle kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturduğunu bildirdiler.

Tan ve ark. (128) yaptıkları çalışmada ortalama İMK değerini hasta grubunda (0.66 mm) kontrol grubuna (0.58 mm) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek buldular. Ayrıca LDL, CRP, açlık kan glukozunu OUAS grubunda anlamlı yüksek buldular. Ciccone ve ark.(127), uzun süreli OUAS hastalarında kısa süreli OUAS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı artmış İMK değerlerini izlediler. OUAS süresi ile İMK ve apne-hipopne indeksi arasında pozitif ilişkiyi gösterdiler. Li Chong ve ark. (126) yaptıkları çalışmada, hafif, orta, şiddetli OUAS subgruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inflamatuvar markır olan IL-18 seviyesi anlamlı yüksekti. KİMK şiddetli OUAS sub grubunda hafif OUAS sub grubuna göre anlamlı olarak yüksek görüldü ($P < 0,01$).

Çalışmamızda hasta grubunda sadece sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri kontrol grubundan yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kontrol ile hasta subgrupları karşılaştırıldığında ise şiddetli OUAS sub grubunda sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sol AKA maksimum değeri, sağ AKA ortalama İMK ve sağ-sol AKA maksimum ve ortalama İMK değerlerinin ortalama değerleri kontrol grubundan yüksekti ve anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. Şiddetli OUAS sub grubu ile hafif-orta OUAS sub grubu karşılaştırıldığında ise sadece sağ-sol AKA

ortalama maksimum İMK değerleri şiddetli OUAS subgrubunda yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Şiddetli OUAS subgrubunda sağ AKA maksimum İMK değeri $0,83\pm 0,24$ mm, ortalama değeri ise $0,69\pm 0,26$ mm olarak ölçüldü. Sol AKA maksimum İMK değeri $0,85\pm 0,26$ mm idi. Sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum İMK değerlerinin ortalaması $0,84\pm 0,24$ mm ölçüldü. Sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen ortalama İMK değerlerinin ortalama değeri ise $0,69\pm 0,10$ mm idi. Tüm bu değerler istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Hasta grubunda sol AKA maksimum İMK değerleri kadın cinsinde yüksek olup, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu. OUAS'lı hastalarda yaş ile tüm AKA İMK değerleri, BKİ ve ateroskleroz risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. OUAS'ta KİMK artışı genel olarak literatür ölçümleri ile uyumlu olup, OUAS'ın AS için risk faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir.

Karotid arterlerde artmış İMK, aterosklerozun erken göstergesi ve inme için bir risk faktörüdür. Ekstrakraniyal karotid arterlerin US incelemesi ile yapılan pek çok çalışmada, OUAS'ın karotis aterosklerozu için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterildi (72-74). Baguet ve ark.(76), bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan OUAS hastalarında, karotid aterosklerozu ve plak oluşumunda, diğer plak oluşturan nedenlerden bağımsız olarak en iyi göstergenin oksijen desatürasyonu olduğunu buldular. Suzuki ve ark.(131) ise AHİ'nin, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri dışlandığında dahi KİMK ile ilişkili olduğunu saptadılar. Aynı çalışmada AS gelişiminde OUAS ile ilişkili hipoksi şiddetinin obstrüktif epizod sıklığından daha önemli olduğu sonucuna varıldı. Aterosklerotik lezyon gelişiminde bir diğer önemli etken hipertansiyon olabileceği gibi, OUAS hastalarında fibrinojen düzeylerinin ve koagülasyona yatkınlığın artması da karotis arterlerindeki tromboz ve stenoz gelişiminden sorumlu olabilir (77).

Çalışmamızda AS risk faktörleri açısından hasta ve kontrol gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak kontrol grubunda ateroskleroz risk faktörleri olan kişilerde sol AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum İMK değerlerinin ortalama değerleri ateroskleroz risk faktörleri olmayan kontrol gruptaki İMK değerlerinden yüksek olup, anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Hasta grubunda da ateroskleroz risk faktörü taşıyan hastalarda sağ AKA maksimum ve ortalama İMK değerleri, sol AKA maksimum İMK değerleri ve

sağ-sol AKA'dan ayrı olarak elde edilen maksimum ve ortalama İMK değerlerin ortalama değerleri ateroskleroz risk faktörleri taşımayan hasta grubu İMK değerlerinden yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Bulgular hasta ve sağlıklı grupta ortak ateroskleroz risk faktörlerinin İMK artışına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte genellikle OUAS ile AS risk faktörlerinin ortak olduğu şeklindeki literatür bilgisini desteklemektedir. Ayrıca hem hasta hem de kontrol grubunda ulaştığımız bu bulgu Şanlıurfa yöresinde obezite, sigara içiciliği, hiperkolesterolemiye yol açan beslenme alışkanlığı gibi sosyo-kültürel yapılanmanın bir sonucu olarak AS'a yatkınlık olduğuna işaret etmektedir.

Serebrovasküler hastalıklar ve beyin kan akımındaki değişiklikler ile OUAS arasındaki ilişki son yıllarda ilgi konusu olmuştur. OUAS ve serebrovasküler hastalıkların prevalansı yaşla beraber artış gösterdiğinden çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarının seçimi önemlidir. Genellikle 48-63 yaş gruplarında çalışmalar yapılmıştır (73, 74). Kaynak ve arkadaşları, çift-kör kontrollü olarak yaptıkları çalışmalarında, yaş ile birlikte OUAS varlığının da plak oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdiler (75). Bizim çalışmamızda OUAS'lı olguların yaş ortalaması $49,58 \pm 11,12$, kontrol grubunun yaş ortalaması $49,98 \pm 9,04$ olup literatürde belirtilen yaş sınırlarının alt limitlerine yakın idi. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Ancak hasta grubunda AS risk faktörleri taşıyanların yaşları daha yüksek olup, AS risk faktörü taşımayan hastalara göre anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Lineer regresyon analizinde ise yaş faktörü İMK değerlerinin bağımsız pozitif prediktörü olarak görüldü.

Değişik çalışmalarda BKİ, OUAS'lılarda $30-32 \text{ kg/m}^2$ arasında, kontrol grubunda $27-32 \text{ kg/m}^2$ arasında olduğunu bildirilmektedir (73, 74, 132). Bizim çalışmamızda BKİ ortalaması hasta grubunda $31,33 \pm 4,90 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $27,97 \pm 3,91 \text{ kg/m}^2$ idi. OUAS'lıların BKİ'leri kontrol grubunun BKİ'lerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. Literatürdeki diğer bazı yayınlarda da çalışmamızda olduğu gibi BKİ, OUAS'lılarda kontrol grubuna nazaran yüksekti (133, 134). Ayrıca kontrol ve hasta grubunda AS risk faktörleri olanlarda BKİ değeri, AS risk faktörleri taşımayan gruptan yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Bir çok çalışmada ise obezite OUAS için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (29-32). Bizim çalışmamız da bu görüşü desteklemektedir. BKİ

hafif-orta OUAS subgrubunda $29,30 \pm 5,22$ kg/m² iken şiddetli OUAS subgrubunda $32,55 \pm 4,34$ kg/m² idi. BKİ ile İMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmakla birlikte İMK değerlerinin bağımsız prediktörü olarak tespit edilmedi.

İMK'nın ölçümünde genellikle manuel ölçüm metodları kullanılmaktadır. Fakat kullanılan bu metodlarda subjektif parametrelere sekonder İMK değerleri değişkenlik gösterir (113). Ayrıca bazı çalışmalar tekrarlayan AKA İMK ölçüm değerlerinin araştırmacılar arası değişkenlik gösterdiğini ispatladılar (114, 115). AKA İMK'nın manuel ölçümünde araştırmacılar arası değişkenlik literatürde bazı çalışmalarda analiz edildi (114, 115, 119). Epidemiyolojik çalışmalara göre, normal İMK üst sınırı 0,6 mm kabul edilir ve yaklaşık her 0,1 mm veya daha fazla artış MI ve/veya serebrovasküler hastalık insidansını 2-6 kez artırır (117). Analizin milimetrenin 1/10 değerleri hakkında yapılmış olduğu dikkate alınır, ölçüm hassasiyetinin ne denli önemli olduğu daha açık hale gelir (116). Lorenz ve ark.nın (100) yapmış oldukları meta-analizde, İMK'daki her 0.1 mm'lik artış ile Mİ geçirme riski %10'dan %15'e, iskemik SVO geçirme riski ise %13'ten %18'e yükselmektedir. Manuel ölçüm yapan çalışmalarda tekrarlayan İMK ölçümlerinde araştırmacılar arasındaki değişkenlik olasılığı % 10,6'ya kadar raporlandı (113, 114). Seçil ve ark. nin yaptıkları çalışmada 104 farklı teşhisli hastalarda her iki AKA İMK değeri hem manuel hemde otomatik olarak iki farklı araştırmacı tarafından ölçüldü. Her iki araştırmacının manual ölçümlerin ortalama İMK değerleri sağda 0,6396 mm ve 0,6356 mm; solda ise 0,6662 mm ve 0,6575 mm bulundu. Otomatik ölçümlerde araştırmacılar arasındaki değişkenlik açısından ortalama İMK sağda 0,6071 mm ve 0,6048 mm; solda ise 0,6216 mm ve 0,6227 mm olarak hesaplandı. Her iki araştırmacı için manuel ölçümler, otomatik ölçümlerden daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca araştırmacılar arası korelasyon manuel ölçümlerde 0,80-0,88 ve otomatik ölçümlerde 0,93-0,98 olup otomatik ölçümlerdeki korelasyon manuel ölçümlerinkinden yüksek görüldü. Bu çalışmada, ölçüm hatalarını azaltmak amacıyla otomatik ölçüm önerildi (116).

Biz literatür bilgilerine dayanarak proje kapsamında otomatik program aldık ve tama yakın hastada ölçümler otomatik olarak yapıldı. Program, ölçümü karotik bulbusun 1-1,5 cm proksimalindeki 1 cm'lik segmentten ortalama değerleri hesaplayarak yapmaktadır. Plak ve yaygın

lūmen irregūlaritesi olan segmentlerden ölçüm yapmamakta, fokal irregūler duvardan ise en yakın tahmini değeri hesaplayarak vermektedir. Böylece subjektif parametrelerden etkilenme yerine daha objektif sonuçlar elde edilmektedir. Bu anlamda bizim çalışmamızda elde ettiğimiz maksimum ve ortalama KİMİK değeri literatürde manuel ölçüm yapılan çalışmalardan genel olarak düşük bulundu. Maksimum ve ortalama KİMİK hafif-orta subgrupta sağda sırasıyla $0,68\pm 0,16$ mm ve $0,61\pm 0,14$ mm, solda $0,67\pm 0,15$ mm ve $0,60\pm 0,14$ mm, ağır subgrupta aynı değerler sağda sırasıyla $0,83\pm 0,24$ mm ve $0,69\pm 0,12$ mm, solda $0,85\pm 0,26$ ve $0,69\pm 0,12$ mm olarak ölçüldü. Her iki AKA maksimum ve ortalama değerlerin ortalama değerleri sırasıyla hafif-orta subgrupta $0,68\pm 0,15$ mm ve $0,60\pm 0,13$ mm ve şiddetli subgrupta $0,84\pm 0,24$ mm ve $0,69\pm 0,10$ mm bulundu.

6.1. Çalışma limitizasyonları

Bu çalışmamızın başlıca amacı prospektif olarak yeni teşhis konmuş ve tedavi görmemiş geniş bir OUAS hasta grubunda geleneksel majör ateroskleroz risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerozun varlığını araştırmaktı. Bu anlamda çalışmamızın başlıca limitasyonu amacımıza tam ulaşmamızı engelleyen hem hasta hemde kontrol grubunda eş zamanlı AS risk faktörlerin bulunması idi. Fakat bildiğimiz kadarıyla yapılan bazı çalışmalar bu risk faktörlerini ekarte ettikten sonra da OUAS'ta İMK artışını ispatlandı (72, 73, 74, 76, 131). İkinci limitasyon ise hasta sayımızın az olması nedeniyle hafif ve orta OUAS gruplarını tek subgrup olarak çalışmaya almamızıdır.

Ayrıca tortiyöz arter, kısa boyun, yüksek yerleşimli bulbus gibi fizyolojik zorluklar ile karşılaştık. Konveks prob kullanarak ve hastaya pozisyon vererek manuel olarak optimal değerlendirme yapmaya çalıştık. Özellikle yaşlı hastada yaygın olmayan ancak fokal lūmen irregūlaritesi varlığında programın tahmini değer hesaplaması bir diğer limitasyondur.

7- SONUÇ

Sonuç olarak, son yıllarda OUAS'ın kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu çok sayıda çalışmada desteklenmiştir. Bu çalışma da OUAS hastalarında KİMK artışını gösterdi. OUAS ile ekstrakranial karotid arterlerin duvar morfolojileri arasında bir ilişkinin olduğuna dair ciddi kanıtlar bulunmakla birlikte, daha detaylı anlaşılabilmesi için geniş hasta popülasyonunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

B-mod US ile KİMK ölçümü, vasküler yataktaki aterosklerotik değişikliklerin erken dönemde tespitine, kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından risk sınıflaması yapılmasına, verilen tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan invaziv olmayan, radyasyon içermeyen kolay bir yöntemdir.

Karotis segmentlerine göre İMK ölçümü değişkenlik gösterir. Manuel ölçümlerde sadece bir noktadan ölçüm yapmak sınırlılıktır. Karotis İMK incelemesi için, kısa, pratik, basit, ölçüm kalitesini yükselten objektif bir yöntem denedik. Bu nedenle otomatik ölçüm yöntemini öneriyoruz.

Kaynaklar:

- 1-Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. Jean-Philippe Baguet, Marie Nadra, Gilles Barone-Rochette, Olivier Ormezzano, H el ene Pierre, Jean-Louis P epin
Vascular Health and Risk Management 2009;5 1063–73
- 2- A report of National Commission on Sleep Disorders Research. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1995.
- 3- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 1217-39.)
- 4-Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-5.
- 5-Kokturk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y ve ark. Habituel horlaması olan olgularda obstruktif uyku apne sendromu prevalansı. Tuberkuloz ve Toraks 1997; 45: 7-11.
- 6- Jo-Dee L, Lattimore CHB, David S, et al. State-of-the-Art Paper -Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1429 –37.
- 7- World Health Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva: WHO,1999.
8. Kural E.  nme epidemiyolojisi Balkan S. Serebrovaskuler Hastalıklar. 2.Baskı: 2002 Guneş Kitabevi Ltd Őti. Turkiye s.n: 39-40.
9. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Neurology in Clinical Practice. 5rd Edition Butterwordt- Heinemann, USA; 2008; s.1166-7.
- 10-Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. Arterioscler Thromb Vas Biol 1998; 18: 199-207.
- 11- Mukherjee D. Carotid artery intima-media thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. Am Heart J 2002; 144: 753-9.
- 12- Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis?
J Cardiovasc Risk 2002; 9: 77- 81.

- 13-Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiology Edu* 2001;25:29-44
- 14- Saryal S, Acıcan T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: 333-43
- 15- Carvana Montaldo B, Gleeson K, Zwillich W. The control of breathing in clinical practice *Chest* 2000; 117:205-25)
- 16- Lavie P. Restless nights: understanding snoring and sleep apnea. New Haven, CT: Yale University Press; 2003.
- 17- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811–8.
- 18- Gerardy W, Herberg D, Kuhn HM. Vergleichende untersuchungen der lungenfunktion und des elektroencephalogramms bei zwei patienten mit pickwickian-syndrom [in German]. *Z Klin Med* 1960;156:362–80.
- 19- Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwickian syndrome. *Brain Res* 1965;2:167–86.
- 20-Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnvaziv Olmayan Mekanik Ventilasyon Tedavisinin Prognoz ve İskemik Alan Üzerine Etkisi-Dr. Gülçin BENBİR-İstanbul, 2008
- 21- Baris YL, Artvinli M, et al: Somnolance and sleeping disturbances due to intermittant upper airway obstruction in obese patient. *Path. Resp.* 1973; 9:630-5)
- 22- Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46 (3):288-300)
- 23- Köktürk O. *Toraks Derneği Kış Okulu* 2007;85-100
- 24-Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144–8
- 25-Rubinstein I, Colapino N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1192–5
- 26-Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women.

Am Rev Respir Dis 1992; 146:1394–7

27- Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54:323–8

28- Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 229:969–973

29- Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992; 13:399–416

30- Lopata M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:640–5

31- Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1192–5

32- Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1228–1231, Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9:117–24)

33- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:667–77

34- Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983; 84:184–5

35- Homer RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2:613–22

36- Mangat D, Orr WC, Smitch RO. Sleep apnea hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 1997; 103: 383–6

37- Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea and acromegaly.

Ann Intern Med 1991; 115:527–32

- 38- Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:471–4)
- 39-Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90)
- 40-Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151–3
- 41- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59:178–93
- 42- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17:354 – 81
- 43- Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87:814–26
- 44- Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest*. 1999 Mar;115(3):863-6
- 45- Anon. Practice parameters for treatment of OSA in adults. *Sleep* 1997;20:406–22)
- 46-Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862–5
- 47-Naegele B, Thouvard V, Pepin J, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995;18:43–52
- 48- Cheshire K, Engleman H, Deary I, et al. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152:538–41
- 49- Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:608–13

- 50-Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebocontrolled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344–8
- 51- Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000;119:181–7
- 52- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897–1900
- 53- Narkiewicz K, Kato M, Philips B, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332–5
- 54- Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, et al. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333–8)
- 55- Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, et al. Snoring and sleep apnea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 533-40.
- 56- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-61.
- 57- Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50-9.
- 58- Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:670-6.
- 59- Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnea in obese non-insulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1681-5.
- 60- Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
- 61- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107: 1129-34.

- 62- Özgür Avflar, İbrahim Demir, Özgür Ekiz, R. Emre Altekin, Selim Yalçinkaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Relationship between the slow coronary flow and carotid artery intima-media thickness. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 19-23
- 63-Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol.* 1995;79:581–8.
- 64- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897–1904.
- 65- Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens.*1997;15:1613–9.
- 66- Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J.* 2005;26:2435–9.
- 67- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.*2002;105:2462–4.
- 68- von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest.* 2007;131:733–9.
- 69- Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:354–60.
- 70- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399–1406.
- 71- Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intimamedia thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89 (Suppl): 32B- 9B.
- 72- Nachtmann A, Stang A, Wang YM, Wondzinski E, Thilmann AF. Atherosclerosis association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. 2003;169:301-7.

- 73- Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedì M. Carotid Artery Wall Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Stroke* 2002;33:1782-5.
- 74- Altın R, Özdemir H, Mahmutyazıcıoğlu K, Kart L, Uzun L, Özer T, Savranlar A, Aydın M. Evaluation of Carotid Artery Wall Thickness with High-Resolution Sonography in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Ultrasound* 2005;33:80–6.
- 75- Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglıoğlu S: Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *European Journal of Neurology* 2003;10:487–93.
- 76- Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pépin JL. The Severity of Oxygen Desaturation Is Predictive of Carotid Wall Thickening and Plaque Occurrence. *Chest* 2005;128:3407-12.
- 77- Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Kohler U, Kohl FV, et al. Influence of sleep apnea on 24-h blood pressure. *Chest* 1997;112(5):1253-8.
- 78- Benbir G, Bozluolcay M, Ince B. Is the level of C-reactive protein correlated with the extent of carotid atherosclerosis? *Acta Neurol Belg* 2005;105(2):73-80.
- 79- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625–30.)
- 80-1. Espeland MA, O’Leary DH, Terry JG, et al.: Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005, 6:3
- 81- Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B: Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007, 20:907–14.
- 82- Carotid Intima-Media Thickness Measurements: Techniques and Clinical Relevance
Blai Coll, MD, PhD, and Steven B. Feinstein, MD *Current Atherosclerosis Reports* 2008,
- 83- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-5.

- 84- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1111–7.
- 85-- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–41.
- 86- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664–70.
- 87- Blai Coll, MD, PhD, and Steven B. Feinstein, MD. Carotid Intima-Media Thickness Measurements: Techniques and Clinical Relevance. *Current Atherosclerosis Reports* 2008
- 88-Touboul PJ, Hernández-Hernández R, Küçükolu S, et al.; PARCAALA Investigators: Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007, 23:557–67.
- 89- O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999, 340:14–22.
- 90- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055–60.
- 91- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43.
- 92- Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O’Leary DH, Grobbee DE, Bots ML. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344–53

- 93-Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16-22.
- 94-Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-6.
- 95-Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound endpoints. *J Intern Med*. 1994; 236:575-80.
- 96-Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med*. 1994; 236:551-3.
- 97-Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J*. 1994; 72:501-3.)
- 98-Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-73.
- 99- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.
- 100- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
- 101- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- 102- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(3 Suppl):II56-65.
- 103- Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.

- 104- Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis* 2011;214:43-6.
- 105- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111;189-90.
- 106-van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-94.
- 107-Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-72.
- 108-Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*. 1991; 1:68-73.
- 109-Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke*. 1992; 23:1062-8.
- 110-Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*. 1993; 88:20-8.
- 111-Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:1075-9.
- 112-Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements. *Stroke*. 1997; 28:665-71.

- 113-Wendelhag I, Liang Q, Gustavsson T, Wikstrand J. A new automated computerized analyzing system simplifies readings and reduces the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness. *Stroke* 1997; 28:2195-2200.
- 114- Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clin Physiol* 1991; 11:565-77.
- 115- Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries: comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:843-50.
- 116- Mustafa Seçil, Canan Altay, Aytaç Gülcü, Hasan Çeçe, Ahmet Yiğit Göktay, Oğuz Dicle. Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11:105-8
- 117- Lees RS. Non-invasive detection of vascular function and dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4:325-9.
- 118- Baldassarre D, Tremoli E, Amato M, Veglia F, Bondioli A, Sirtori CR. Reproducibility validation study comparing analog and digital imaging technologies for the measurement of intima-media thickness. *Stroke* 2000; 31:1104-10.
- 119- Belcaro G, Geroulakos G, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A. Inter/intra-observer variability of carotid and femoral bifurcation intima-media thickness measurements. *Panminerva Med* 1993; 35:75-9.
- 120- Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter- and intra-observer variability. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17:225-30.
- 121- Schmidt C, Wendelhag I. How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries.

Clin Physiol 1999; 19:45-55.

122- Kofoed SC, Gronholdt ML, Wilhjelm JE, et al. Real-time spatial compound imaging improves reproducibility in the evaluation of atherosclerotic carotid plaques. *Ultrasound Med Biol* 2001;27(10):1311–7.

123- Karotis ve vertebral doppler us .Prof. Dr. Mustafa Seçil Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, İzmir

124- Hamid R. Tahmasebpour, BSc, RDMS . Anne R. Buckley, MD . Peter L. Cooperberg, MD . Cathy H. Fix, RDMS Sonographic Examination of the Carotid Arteries. *RadioGraphics* 2005; 25:1561–75

125- Emrah Güney, Mübeccel Arslan, İsmail Şalk, Ömer Tamer Doğan, İbrahim Akkurt, Uzm. Dr. E. Güney, Prof. Dr. M. Arslan , Yrd. Doç. Dr. İ. Şalk , Yrd. Doç. Dr. Ö. T. Doğan, Prof. Dr. İ. Akkurt .Obstrüktif uyku apne sendromunun karotid arterler üzerine etkisi. *Cumhuriyet Med J* 2010; 32: 288-94

126- Li C, Zhang XL, Liu H, Wang ZG, Yin KS. Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intima-media thickness and severity of obstructive sleep apnea. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Jan 5;122(1):24-9.

127- Ciccone MM, Scicchitano P, Mitacchione G, Zito A, Gesualdo M, Caputo P, Damiani MF, Sassara M, Favale S, Resta O, Carratù P. Is there a correlation between OSAS duration/severity and carotid intima-media thickness? *Respir Med*. 2012 May;106(5):740-6

128- Tan TY, Liou CW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Lin MC. Factors associated with increased carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome.

129- Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G, Laluschek W, Saletu B, Benesch T, Zeitlhofer J. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (OSA): association of mild OSA with early atherosclerosis. *J Neurol*. 2006 Jun;253(6):746-52.

- 130-R. Schulz, W. Seeger, C. Fegbeutel, H. Hüskens, R.H. Bödeker, H. Tillmanns and M. Grebe .
Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005; 25: 69–74
- 131-Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep*. 2004 Feb 1;27(1):129-33.
- 132-Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Yazici M, Tuncer M, Doğan Y, Can G, Rasche K. OSAS is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007; 11: 23-30.
- 133- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
- 134- Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13: 399-416.